

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

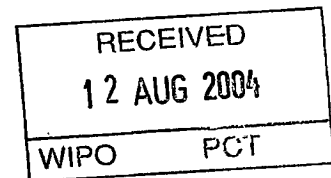
23. 6. 2004

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日 2 0 0 3 年 6 月 2 7 日
Date of Application:

出 願 番 号 特 願 2 0 0 3 - 1 8 4 3 2 1
Application Number:
[ST. 10/C] : [J P 2 0 0 3 - 1 8 4 3 2 1]



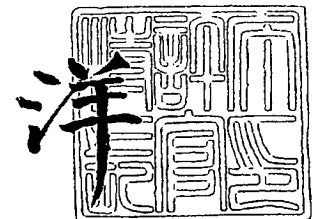
出 願 人 住友製薬株式会社
Applicant(s):

PRIORITY DOCUMENT
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN
COMPLIANCE WITH
RULE 17.1(a) OR (b)

2 0 0 4 年 7 月 2 9 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小 川



BEST AVAILABLE COPY

【書類名】 特許願

【整理番号】 133143

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 C07D277/00
C07D263/00

【発明者】

【住所又は居所】 大阪市此花区春日出中 3 丁目 1 番 9 8 号 住友製薬株式会社
会社内

【氏名】 山口 洋輝

【特許出願人】

【識別番号】 000183370

【氏名又は名称】 住友製薬株式会社

【代理人】

【識別番号】 100121588

【弁理士】

【氏名又は名称】 五十部 穰

【電話番号】 06-6466-5214

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 056546

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【包括委任状番号】 0205876

【プルーフの要否】 要

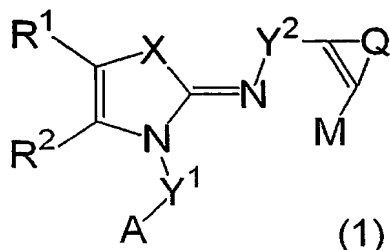
【書類名】 明細書

【発明の名称】 チアゾールイミン類およびオキサゾールイミン類

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 式 (1) :

【化 1】



[式中、Xは硫黄原子または酸素原子を表す。

R¹ および R² は、それぞれ独立して式：-Y³-Z で表される基を表すか、一緒になって置換もしくは無置換のアルキレン基（該アルキレン基の-CH₂-基は式：-O-、-S(O)_n-、-N(R¹¹)-、または-C(=O)-で表される基によって、1または複数、同一または異なって置き換えられることができる）を表す。

Y³ は単結合、または置換もしくは無置換のアルキレン基（該アルキレン基の-CH₂-基は式：-O-、-S(O)_n-、-N(R¹¹)-、または-C(=O)-で表される基、または置換もしくは無置換のベンゼン環、または置換もしくは無置換のシクロアルカン環によって、1または複数、同一または異なって置き換えられることができる）を表す。

Y¹ および Y² はそれぞれ独立して、置換もしくは無置換のアルキレン基（該アルキレン基の-CH₂-基は式：-O-、-S(O)_n-、-N(R¹¹)-、または-C(=O)-で表される基、または置換もしくは無置換のベンゼン環、または置換もしくは無置換のシクロアルカン環によって、1または複数、同一または異なって置き換えられることができる。但し、式 (1) の窒素原子に直接結合する末端は式：-N(R¹¹)-で表される基ではない）を表す。

但し、Y¹、Y²、および Y³ 中にシクロアルカン環が存在する場合には当該シクロアルカン環内の-CH₂-基は式：-O-、-S(O)_n-、-N(R¹¹

1) -、または $-C(=O)-$ で表される基によって、1 または複数、同一または異なって置き換えられていてもよく、

また Y^1 、 Y^2 、および Y^3 中にアルキレン基が存在する場合、および R^1 および R^2 が一緒になってアルキレン基を表す場合の当該アルキレン基の隣り合ういずれか 2 つの炭素原子は 2 重結合もしくは 3 重結合を形成することができる。

Z は飽和もしくは不飽和の単環式炭化水素環基、飽和もしくは不飽和の多環式炭化水素環基、飽和もしくは不飽和の単環式複素環基、飽和もしくは不飽和の多環式複素環基（これらの基は、無置換であるかもしくは置換基を有していてもよい）を表すか、または水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアルキニル基、置換もしくは無置換のアシル基、または式： $-OR^{21}$ 、 $-N(R^{22})R^{23}$ 、 $-C(=O)OR^{21}$ 、 $-S(O)_nR^{24}$ 、 $-C(=O)R^{25}$ 、 $-C(=O)N(R^{22})R^{23}$ 、 $-N(R^{26})C(=O)R^{25}$ 、 $-S(O)_2N(R^{22})R^{23}$ 、 $-N(R^{26})S(O)_nR^{24}$ 、または $-N(R^{26})C(=O)OR^{21}$ で表される基を表す。

M は式： $-C(=O)OR^{31}$ 、 $-S(O)_nOR^{31}$ 、 $-C(=O)N(R^{32})R^{33}$ 、 $-S(O)_nN(R^{32})R^{33}$ 、 $-N(R^{34})S(O)_nR^{35}$ で表される基、テトラゾール-5-イル基、1, 2, 4-トリアゾール-3-イル基、1, 2, 4-トリアゾール-5-イル基、イミダゾール-2-イル基、またはイミダゾール-4-イル基を表す。

Q は、それが結合する式： $-C=C-$ で表される基と一緒に、ベンゼン環または 5～6 員の芳香族複素環（これらの環は、無置換であるかもしくは置換基を有していてもよい）を表す。

A は飽和もしくは不飽和の単環式炭化水素環基、飽和もしくは不飽和の多環式炭化水素環基、飽和もしくは不飽和の単環式複素環基、または飽和もしくは不飽和の多環式複素環基（これらの基は、無置換であるかもしくは置換基を有していてもよい）を表す。

R^{11} 、 R^{21} 、 R^{22} 、 R^{23} 、 R^{24} 、 R^{25} 、 R^{26} 、 R^{31} 、 R^{32} 、 R^{33} 、 R^{34} 、および R^{35} は、同一もしくは異なって、また複数ある場合

にはそれぞれ独立して、水素原子、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換のアラルキル基を表すが、 R^{22} と R^{23} 、および R^{32} と R^{33} は、互いに結合してこれらが結合する窒素原子と一緒にあって環中に他のヘテロ原子を含んでいてもよい飽和3～8員環の環状アミノ基（該環状アミノ基は無置換であるかもしくは置換基を有していてもよい）を表すこともできる。但し、 R^{24} および R^{35} は、それと結合する硫黄原子上の酸素原子数 n が1または2の場合、水素原子ではない。

n は、複数ある場合にはそれぞれ独立して0、1、または2を表す。]

で表される化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。

【請求項2】 X が硫黄原子である、請求項1記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。

【請求項3】 Y^2 が式： $-S(O)_2-$ 、 $-C(=O)-$ 、または $-CH_2-$ で表される基である、請求項1または2記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。

【請求項4】 Q が、それが結合する式： $-C=C-$ で表される基と一緒にあって、無置換であるかもしくは置換基を有していてもよい o -フェニレンを表す、請求項1、2、または3記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。

【請求項5】 M が式： $-C(=O)OR^{31}$ で表される基である、請求項1～4のいずれか一項記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。

【請求項6】 Y^1 が置換もしくは無置換の C_{1-6} アルキレン基である、請求項1～5のいずれか一項記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。

【請求項7】 R^2 が水酸基、シアノ基、ハロゲン原子、または無置換の C_{1-6} アルキル基である、請求項1～6のいずれか一項記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。

【請求項 8】 A が 1-ナフチル基、または 2-ナフチル基である、請求項 1～7 のいずれか一項記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。

【請求項 9】 R^1 および R^2 のいずれか一方または両方に於いて、Z が飽和もしくは不飽和の単環式炭化水素環基、飽和もしくは不飽和の多環式炭化水素環基、飽和もしくは不飽和の単環式複素環基、または飽和もしくは不飽和の多環式複素環基であって、これらの基が式： $-Y^4-Z'$ で表される基で置換されている、請求項 1～8 のいずれか一項記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。

ここで Y^4 は単結合、または置換もしくは無置換のアルキレン基（該アルキレン基の $-CH_2-$ 基は式： $-O-$ 、 $-S(O)_n-$ 、 $-N(R^{11})-$ 、または $-C(=O)-$ で表される基、または置換もしくは無置換のベンゼン環または置換もしくは無置換のシクロアルカン環（該シクロアルカン環内の $-CH_2-$ 基は式： $-O-$ 、 $-S(O)_n-$ 、 $-N(R^{11})-$ 、または $-C(=O)-$ で表される基によって、1 または複数、同一または異なって置き換えられていてもよい）によって、1 または複数、同一または異なって置き換えられることができ、また該アルキレン基の隣り合ういずれか 2 つの炭素原子は 2 重結合もしくは 3 重結合を形成することができる）を表し、

Z' は飽和もしくは不飽和の単環式炭化水素環基、飽和もしくは不飽和の多環式炭化水素環基、飽和もしくは不飽和の単環式複素環基、または飽和もしくは不飽和の多環式複素環基（これらの基は、無置換であるかもしくはハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、アルキル基、アラルキル基、アルコキシ基、およびアルキレンジオキシ基から選ばれる基で 1 または複数、同一または異なって置換されていてもよい）を表し、

R^{11} および n は、複数ある場合にはそれぞれ独立して、前記と同じ意味を表す。

【請求項 10】 Y^1 、 Y^2 、 Y^3 、および Y^4 が、それぞれ独立して置換もしくは無置換の式： $-(CH_2)_p-(CH_2)_q-$ 、 $-(CH_2)_p-O-(CH_2)_q-$ 、 $-(CH_2)_p-S(O)_n-(CH_2)_q-$ 、 $-(CH_2)$

p -N(R¹¹)-(CH₂)_q-, -(CH₂)_p-C(=O)N(R¹¹)-
-(CH₂)_q-, -(CH₂)_p-N(R¹¹)C(=O)-(CH₂)_q-,
-(CH₂)_p-C(=O)O-(CH₂)_q-, -(CH₂)_p-OC(=O)
(CH₂)_q-, -(CH₂)_p-SO₂N(R¹¹)-(CH₂)_q-,
-(CH₂)_p-N(R¹¹)SO₂-(CH₂)_q-, または -(CH₂)_p-
R¹²-(CH₂)_q- で表される基であり、

ここで p および q は $p+q$ が 0~6 となる整数を表し、 p が 2 以上である場合には -(CH₂)_p- は隣接する炭素原子間で 2 重結合または 3 重結合を形成していてもよく、 q が 2 以上である場合には -(CH₂)_q- は隣接する炭素原子間で 2 重結合または 3 重結合を形成していてもよく、

R¹² は置換もしくは無置換のベンゼン環、または置換もしくは無置換のシクロアルカン環を表す、

請求項 1~9 のいずれか一項記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。

【請求項 11】 請求項 1~10 のいずれか 1 項に記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩を含有する医薬。

【請求項 12】 請求項 1~10 のいずれか 1 項に記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩を含有するキマーゼ阻害剤。

【請求項 13】 請求項 1~10 のいずれか 1 項に記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩を含有する高血圧症、心不全、虚血性末梢循環障害、心筋虚血、静脈機能不全、心筋梗塞後の心不全進行、糖尿病性腎症、腎炎、動脈硬化症、高アルドステロン症、強皮症、糸球体硬化症、腎不全、中枢神経系疾患、アルツハイマー病、記憶欠乏症、うつ病、知覚機能障害、不安、緊張症状、不快精神状態、緑内障、高眼圧症、PTCA 後再狭窄、喘息、鼻炎、またはアレルギー性疾患の治療剤。

【発明の詳細な説明】

【0001】

【発明の属する技術分野】

本発明は新規なチアゾールイミン類もしくはオキサゾールイミン類、もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩に関する。

【0002】

キマーゼ(Chymase)は、肥満細胞分泌顆粒中に見出された生体内酵素の一つであり、キモトリプシン様セリンプロテアーゼのサブファミリーの一つである。キマーゼは、細胞外に放出されると速やかに周囲の細胞外マトリクスに結合し、タイプⅠⅤコラーゲンやフィブロネクチンの細胞外基質を切断し、ヒスタミン等とともに血管透過性を亢進し、ヒスタミン作用を増強し、血清アルブミンからヒスタミン遊離ペプチドを生成し、また、IgGを限定分解し、白血球遊走因子を形成し、炎症性サイトカインの一つであるインターロイキン-1 β の前駆体を活性化する等の生体内作用を有する。

肥満細胞自体の活性化を引き起こす作用も報告されている一方、キマーゼはまた、アンジオテンシンⅠからアンジオテンシンⅡへの変換に関与することが明らかにされている。アンジオテンシンⅡの産生にはアンジオテンシン変換酵素(以下、ACEと略記する)が作用していると考えられていたが、最近になって、ヒト心臓におけるアンジオテンシンⅡの産生においてACEが作用しているのはわずか10～15%程度にすぎず、80%以上はヒト型キマーゼの作用であることが明らかとなってきた。

【0003】

その他、エンドセリン生成過程、サブスタンスP、バソアクティブ・インテスティナル・ポリペプチド(VIP)、アポ蛋白B等の多くの生理活性物質を基質としていることも判明し、更に、コラゲナーゼ等の他の生体内プロテアーゼの活性化にも関与していることが明らかにされている。更には、キマーゼは、ApoA-Iをも基質とすることから、コレステロールの逆転相系を阻害する作用を有することも明らかとなっている。キマーゼの分布をみると、心臓の血管の外側に肥満細胞が存在すること、キマーゼ活性が肥満細胞や間質内に細胞外基質と結合して存在することが確認されている。また、心臓の他に、皮膚、肺、肝臓、腎皮質にも多くの分布が認められる。そしてこのような多彩な生理活性を有しているキマーゼは、種々の病態に関与していることが知られており、例えば、心筋梗塞、心不全

、PTCA(Percutaneous Transluminal Coronary Angioplasty)後再狭窄、高血圧、糖尿病合併症、アレルギー性疾患、喘息などに関与していることが知られている。

【0004】

従って、キマーゼに対する活性阻害剤は、心血管障害治療剤、動脈硬化治療剤、抗炎症剤、抗アレルギー剤等に有用であると考えられる。より具体的には、キマーゼ阻害作用を有する化合物は、本作用に基づき、病態が改善されると考えられる疾患、例えば、アンジオテンシンⅡ、エンドセリンなどが介在する高血圧症、心不全、虚血性末梢循環障害、心筋虚血、静脈機能不全、心筋梗塞後の心不全進行、糖尿病性腎症、腎炎、動脈硬化症、高アルドステロン症、強皮症、糸球体硬化症、腎不全、中枢神経系疾患、アルツハイマー病、記憶欠乏症、うつ病、健忘症および老人性痴呆を含めた知覚機能障害、不安および緊張症状、不快精神状態、緑内障、高眼圧症、PTCA後再狭窄または喘息、鼻炎、アトピー性皮膚炎等のアレルギー性疾患などの治療薬として有用である。

【0005】

【従来の技術】

キマーゼ阻害作用を有する化合物としては、例えば、ベンズイミダゾール誘導体(特許文献1参照)、ピリミドン誘導体(特許文献2参照)、キナゾリノン誘導体(特許文献3参照)が挙げられるが、これらの化合物と本発明の化合物とは構造上異なったものである。

また、チアゾールイミン類およびオキサゾールイミン類としては、例えば特許文献4および5に記載された化合物が知られているが、本発明化合物は式(1)に示されるようにイミノ基の窒素原子上に特定の部分構造をもつ置換基が存在する点で構造上相違している。

【0006】

【特許文献1】

国際公開第00/03997号パンフレット

【特許文献2】

国際公開第99/41277号パンフレット

【特許文献 3】

国際公開第 00/10982 号パンフレット

【特許文献 4】

国際公開第 02/02542 号パンフレット

【特許文献 5】

国際公開第 92/15564 号パンフレット

【0007】

【発明が解決しようとする課題】

本発明が解決しようとする課題は、キマーゼ阻害活性を有し、上記疾患の治療剤として有用な化合物を提供することにある。

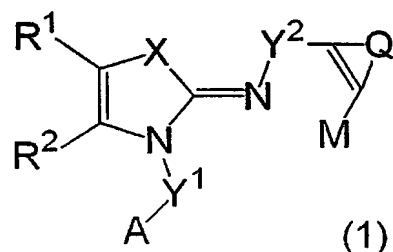
【0008】

【課題を解決するための手段】

本発明者らは、上記課題を達成するために鋭意検討した結果、一般式 (1) で表される化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩（以下必要に応じ本発明化合物と略称することがある）が優れたキマーゼ阻害作用を有することを見出した。すなわち、本発明は、次のものに関する。

〔1〕 式 (1) :

【化 2】



[式中、Xは硫黄原子または酸素原子を表す。]

R¹ および R² は、それぞれ独立して式：-Y³-Z で表される基を表すか、一緒になって置換もしくは無置換のアルキレン基（該アルキレン基の-CH₂-基は式：-O-、-S(O)_n-、-N(R¹¹)-、または-C(=O)-で表される基によって、1または複数、同一または異なって置き換えられることができる）を表す。

Y³は単結合、または置換もしくは無置換のアルキレン基（該アルキレン基の-CH₂-基は式：-O-、-S(O)_n-、-N(R¹¹)-、または-C(=O)-で表される基、または置換もしくは無置換のベンゼン環、または置換もしくは無置換のシクロアルカン環によって、1または複数、同一または異なって置き換えられることができる）を表す。

Y¹およびY²はそれぞれ独立して、置換もしくは無置換のアルキレン基（該アルキレン基の-CH₂-基は式：-O-、-S(O)_n-、-N(R¹¹)-、または-C(=O)-で表される基、または置換もしくは無置換のベンゼン環、または置換もしくは無置換のシクロアルカン環によって、1または複数、同一または異なって置き換えられることができる。但し、式(1)の窒素原子に直接結合する末端は式：-N(R¹¹)-で表される基ではない）を表す。

但し、Y¹、Y²、およびY³中にシクロアルカン環が存在する場合には当該シクロアルカン環内の-CH₂-基は式：-O-、-S(O)_n-、-N(R¹¹)-、または-C(=O)-で表される基によって、1または複数、同一または異なって置き換えられていてもよく、

またY¹、Y²、およびY³中にアルキレン基が存在する場合、およびR¹およびR²が一緒になってアルキレン基を表す場合の当該アルキレン基の隣り合ういずれか2つの炭素原子は2重結合もしくは3重結合を形成することができる。

Zは飽和もしくは不飽和の単環式炭化水素環基、飽和もしくは不飽和の多環式炭化水素環基、飽和もしくは不飽和の単環式複素環基、飽和もしくは不飽和の多環式複素環基（これらの基は、無置換であるかもしくは置換基を有していてもよい）を表すか、または水素原子、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアルキニル基、置換もしくは無置換のアシル基、または式：-OR²¹、-N(R²²)R²³、-C(=O)OR²¹、-S(O)_nR²⁴、-C(=O)R²⁵、-C(=O)N(R²²)R²³、-N(R²⁶)C(=O)R²⁵、-S(O)₂N(R²²)R²³、-N(R²⁶)S(O)_nR²⁴、または-N(R²⁶)C(=O)OR²¹で表される基を表す。

Mは式：-C(=O)OR³¹、-S(O)_nOR³¹、-C(=O)N(R

32) R³³、 $-S(O)_nN(R^{32})R^{33}$ 、 $-N(R^{34})S(O)_nR^{35}$ で表される基、テトラゾール-5-イル基、1, 2, 4-トリアゾール-3-イル基、1, 2, 4-トリアゾール-5-イル基、イミダゾール-2-イル基、またはイミダゾール-4-イル基を表す。

Qは、それが結合する式： $-C=C-$ で表される基と一緒にあって、ベンゼン環または5～6員の芳香族複素環（これらの環は、無置換であるかもしくは置換基を有していてもよい）を表す。

Aは飽和もしくは不飽和の単環式炭化水素環基、飽和もしくは不飽和の多環式炭化水素環基、飽和もしくは不飽和の単環式複素環基、または飽和もしくは不飽和の多環式複素環基（これらの基は、無置換であるかもしくは置換基を有していてもよい）を表す。

R¹¹、R²¹、R²²、R²³、R²⁴、R²⁵、R²⁶、R³¹、R³²、R³³、R³⁴、およびR³⁵は、同一もしくは異なって、また複数ある場合にはそれぞれ独立して、水素原子、置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、置換もしくは無置換のアラルキル基を表すが、R²²とR²³、およびR³²とR³³は、互いに結合してこれらが結合する窒素原子と一緒にあって環中に他のヘテロ原子を含んでいてもよい飽和3～8員環の環状アミノ基（該環状アミノ基は無置換であるかもしくは置換基を有していてもよい）を表すこともできる。但し、R²⁴およびR³⁵は、それと結合する硫黄原子上の酸素原子数nが1または2の場合、水素原子ではない。

nは、複数ある場合にはそれぞれ独立して0、1、または2を表す。]

で表される化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。

[2] Xが硫黄原子である、[1]記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。

[3] Y²が式： $-S(O)_2-$ 、 $-C(=O)-$ 、または $-CH_2-$ で表される基である、[1]または[2]記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。

〔4〕 Qが、それが結合する式： $-C=C-$ で表される基と一緒にあって、無置換であるかもしくは置換基を有していてもよい o -フェニレンを表す、〔1〕、〔2〕、または〔3〕記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。

〔5〕 Mが式： $-C(=O)OR^{31}$ で表される基である、〔1〕～〔4〕のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。

〔6〕 Y^1 が置換もしくは無置換の C_{1-6} アルキレン基である、〔1〕～〔5〕のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。

〔7〕 R^2 が水酸基、シアノ基、ハロゲン原子、または無置換の C_{1-6} アルキル基である、〔1〕～〔6〕のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。

〔8〕 Aが1-ナフチル基、または2-ナフチル基である、〔1〕～〔7〕のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。

〔9〕 R^1 および R^2 のいずれか一方または両方に於いて、Zが飽和もしくは不飽和の単環式炭化水素環基、飽和もしくは不飽和の多環式炭化水素環基、飽和もしくは不飽和の単環式複素環基、または飽和もしくは不飽和の多環式複素環基であって、これらの基が式： $-Y^4-Z'$ で表される基で置換されている、〔1〕～〔8〕のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。

ここで Y^4 は単結合、または置換もしくは無置換のアルキレン基（該アルキレン基の $-CH_2-$ 基は式： $-O-$ 、 $-S(O)_n-$ 、 $-N(R^{11})-$ 、または $-C(=O)-$ で表される基、または置換もしくは無置換のベンゼン環または置換もしくは無置換のシクロアルカン環（該シクロアルカン環内の $-CH_2-$ 基は式： $-O-$ 、 $-S(O)_n-$ 、 $-N(R^{11})-$ 、または $-C(=O)-$ で表される基によって、1または複数、同一または異なって置き換えられていてもよい）によって、1または複数、同一または異なって置き換えられることができ、ま

た該アルキレン基の隣り合ういずれか2つの炭素原子は2重結合もしくは3重結合を形成することができる)を表し、

Z' は飽和もしくは不飽和の単環式炭化水素環基、飽和もしくは不飽和の多環式炭化水素環基、飽和もしくは不飽和の単環式複素環基、または飽和もしくは不飽和の多環式複素環基(これらの基は、無置換であるかもしくはハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、アルキル基、アラルキル基、アルコキシ基、およびアルキレンジオキシ基から選ばれる基で1または複数、同一または異なって置換されている)を表し、

R¹¹ および n は、複数ある場合にはそれぞれ独立して、前記と同じ意味を表す。

[10] Y¹、Y²、Y³、およびY⁴が、それぞれ独立して置換もしくは無置換の式: $-(CH_2)_p-(CH_2)_q-$ 、 $-(CH_2)_p-O-(CH_2)_q-$ 、 $-(CH_2)_p-S(O)_n-(CH_2)_q-$ 、 $-(CH_2)_p-N(R^{11})-(CH_2)_q-$ 、 $-(CH_2)_p-C(=O)N(R^{11})-(CH_2)_q-$ 、 $-(CH_2)_p-N(R^{11})C(=O)-(CH_2)_q-$ 、 $-(CH_2)_p-C(=O)O-(CH_2)_q-$ 、 $-(CH_2)_p-OC(=O)(CH_2)_q-$ 、 $-(CH_2)_p-SO_2N(R^{11})-(CH_2)_q-$ 、 $-(CH_2)_p-N(R^{11})SO_2-(CH_2)_q-$ 、または $-(CH_2)_p-R^{12}-(CH_2)_q-$ で表される基であり、

ここでpおよびqはp+qが0~6となる整数を表し、pが2以上である場合には $-(CH_2)_p-$ は隣接する炭素原子間で2重結合または3重結合を形成しているもよく、qが2以上である場合には $-(CH_2)_q-$ は隣接する炭素原子間で2重結合または3重結合を形成しているもよく、

R¹² は置換もしくは無置換のベンゼン環、または置換もしくは無置換のシクロアルカン環を表す、

[1] ~ [9] のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。

[11] [1] ~ [10] のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩を含有する医薬。

〔12〕 〔1〕～〔10〕のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩を含有するキマーゼ阻害剤。

〔13〕 〔1〕～〔10〕のいずれかに記載の化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩を含有する高血圧症、心不全、虚血性末梢循環障害、心筋虚血、静脈機能不全、心筋梗塞後の心不全進行、糖尿病性腎症、腎炎、動脈硬化症、高アルドステロン症、強皮症、糸球体硬化症、腎不全、中枢神経系疾患、アルツハイマー病、記憶欠乏症、うつ病、知覚機能障害、不安、緊張症状、不快精神状態、緑内障、高眼圧症、PTCA後再狭窄、喘息、鼻炎、またはアレルギー性疾患の治療剤。

【0009】

本発明における各種の基を以下に説明する。なお、特に指示のない限り、以下の説明は各々の基が他の基の一部である場合にも該当する。

【0010】

飽和もしくは不飽和の単環式炭化水素環基、飽和もしくは不飽和の多環式炭化水素環基、飽和もしくは不飽和の単環式複素環基、および飽和もしくは不飽和の多環式複素環基は、それぞれ以下に説明するそれぞれの飽和もしくは不飽和の単環式炭化水素環、飽和もしくは不飽和の多環式炭化水素環、飽和もしくは不飽和の単環式複素環、および飽和もしくは不飽和の多環式複素環の1個の水素原子が結合手に変わったものを意味する。

【0011】

飽和もしくは不飽和の単環式炭化水素環としては、例えば、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタン、シクロペンテン、シクロヘキセン、シクロヘプテン、シクロオクテン、ベンゼンなどの3～8員の炭化水素環が挙げられる。

【0012】

飽和もしくは不飽和の多環式炭化水素環としては、例えば、インデン、ナフタレン、アズレン、フルオレン、フェナレン、フェナントレン、アントラセン、アセフェナントリレン、1,2-ジヒドロナフタレン、6,7-ジヒドロ-5H-

ベンゾシクロヘプテン、ベンゾシクロオクテン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロナフタレン、デカヒドロナフタレン、オクタヒドロ-1H-インデンなどの炭素原子数16個以下の多環式炭化水素環が挙げられ、また、アダマンタン、ビシクロ[2, 2, 2]オクタン、ビシクロ[3, 3, 3]ウンデカン、ビシクロ[2, 2, 2]オクター-2-エン、ビシクロ[3, 3, 3]ウンデカー-2-エンなどの架橋を有する炭素原子数12個以下の多環式炭化水素環が挙げられる。

【0013】

飽和もしくは不飽和の単環式複素環としては、例えば、1～4個の窒素原子を含有する3～8員の不飽和の単環式複素環、1～4個の窒素原子を含有する3～8員の飽和の単環式複素環、1個の酸素原子を含有する3～8員の不飽和の単環式複素環、1～2個の硫黄原子を含有する3～8員の不飽和の単環式複素環、1～3個の窒素原子と1～2個の酸素原子を含有する3～8員の不飽和の単環式複素環、1～3個の窒素原子と1～2個の酸素原子を含有する3～8員の飽和の単環式複素環、1～3個の窒素原子と1～2個の硫黄原子を含有する3～8員の不飽和の単環式複素環、1～3個の窒素原子と1～2個の硫黄原子を含有する3～8員の飽和の単環式複素環、および1個の酸素原子と1～2個の硫黄原子を含有する3～8員の不飽和の単環式複素環が挙げられる。

【0014】

1～4個の窒素原子を含有する3～8員の不飽和の単環式複素環として例えば、ピロール、ピロリン、ピリジン、ジヒドロピリジン、イミダゾール、ピラゾール、イミダゾリン、ピラジン、ピリミジン、ピリダジン、ピラゾール、トリアゾール、テトラゾールなどが挙げられる。

【0015】

1～4個の窒素原子を含有する3～8員の飽和の単環式複素環として例えば、ピロリジン、ピペリジン、イミダゾリジン、ピラゾリジン、ピペラジンなどが挙げられる。

【0016】

1個の酸素原子を含有する3～8員の不飽和の単環式複素環として例えば、フラン、ピランなどが挙げられる。

【0017】

1～2個の硫黄原子を含有する3～8員の不飽和の単環式複素環として例えば、チオフエン、ジヒドロジチイン、ジヒドロジチオンなどが挙げられる。

【0018】

1～3個の窒素原子と1～2個の酸素原子を含有する3～8員の不飽和の単環式複素環として例えば、オキサゾール、オキサジアゾール、イソキサゾールなどが挙げられる。

【0019】

1～3個の窒素原子と1～2個の酸素原子を含有する3～8員の飽和の単環式複素環として例えば、モルホリン、オキサゾリジンなどが挙げられる。

【0020】

1～3個の窒素原子と1～2個の硫黄原子を含有する3～8員の不飽和の単環式複素環として例えば、チアゾール、イソチアゾール、チアジアゾールなどが挙げられる。

【0021】

1～3個の窒素原子と1～2個の硫黄原子を含有する3～8員の飽和の単環式複素環として例えば、チアゾリジンなどが挙げられる。

【0022】

1個の酸素原子と1～2個の硫黄原子を含有する3～8員の不飽和の単環式複素環として例えば、ジヒドロオキサチンなどが挙げられる。

【0023】

飽和もしくは不飽和の多環式複素環としては、例えば1～4個の窒素原子を含有する飽和もしくは不飽和縮合複素環、1～3個の窒素原子と1～2個の酸素原子を含有する不飽和縮合複素環、1～3個の窒素原子と1～2個の硫黄原子を含有する不飽和縮合複素環、1～2個の酸素原子を含有する不飽和縮合複素環、1個の酸素原子と1～2個の硫黄原子を含有する不飽和縮合複素環、および1～2個の硫黄原子を含有する不飽和縮合複素環が挙げられる。

【0024】

1～4個の窒素原子を含有する飽和もしくは不飽和縮合複素環として例えば、

インドール、イソインドール、インドリン、キノリン、イソキノリン、キノリジン、インダゾール、フタラジン、ナフチリジン、キノキサリン、キナゾリン、シンノリン、カルバゾール、プリン、プテリジン、フェナジン、カルボリニン、フェナントリジン、アクリジン、インドリン、イソインドリン、1, 2-ジヒドロイソキノリン、ベンズイミダゾール、イミダゾピリジン、ベンゾトリアゾール、テトラヒドロイミダゾピリジン、ベンズ [b] アゼピン、ベンズ [c d] インドール、シクロヘプタ [c d] インドール、ピロロ [3, 2, 1-i j] キノリン、シクロヘキサ [b] ピリジン、シクロヘプタ [b] ピリジン、ピロロ [1, 2, 3-d e] キノキサリン、ピロロ [3, 2, 1-h i] インドール、ピロロ [3, 2, 1-j k] [1] ベンズアゼピン、ピロロ [3, 2, 1-k l] [1] ベンズアゾシン、ピロロ [3, 2, 1-k l] ベンズ [e] [1, 4] ジアゾシン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロキノリン、1, 2, 3, 4-テトラヒドロイソキノリン、デカヒドロキノリン、デカヒドロイソキノリン、オクタヒドロインドール、キヌクリジン、1-アザビシクロ [2, 2, 1] ヘプタン、1-アザビシクロ [3, 2, 1] オクタンなどが挙げられる。

【0025】

1～3個の窒素原子と1～2個の酸素原子を含有する不飽和縮合複素環として例えば、ベンズオキサゾール、ベンズオキサジアゾール、フェノキサジン、ピロロ [1, 2, 3-d e] [1, 4] ベンズオキサジン、ピロロ [2, 1-c] [1, 4] ベンズオキサジン、ピロロ [3, 2, 1-k l] ベンズ [e] [4, 1] オキサゾシンなどが挙げられ、好ましくはベンズオキサゾール、ピロロ [1, 2, 3-d e] [1, 4] ベンズオキサジン、ピロロ [2, 1-c] [1, 4] ベンズオキサジン、ピロロ [3, 2, 1-k l] ベンズ [e] [4, 1] オキサゾシンが挙げられる。

【0026】

1～3個の窒素原子と1～2個の硫黄原子を含有する不飽和縮合複素環として例えば、ベンゾチアゾール、ベンゾチアジアゾール、1, 4-ベンゾチアジン、フェノチアジンなどが挙げられ、好ましくはベンゾチアゾール、1, 4-ベンゾチアジンが挙げられる。

【0027】

1～2個の酸素原子を含有する不飽和縮合複素環として例えば、ベンゾフラン、ジヒドロベンゾフラン、クロメン、イソベンゾフラン、キサントレン、イソクロマン、クロマン、ベンズ [b] オキセピンなどが挙げられ、好ましくはベンゾフラン、ベンズ [b] オキセピンなどが挙げられる。

【0028】

1個の酸素原子と1～2個の硫黄原子を含有する不飽和縮合複素環として例えば、1, 4-ベンズオキサチン、フェノキサチンなどが挙げられる。

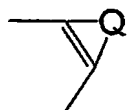
【0029】

1～2個の硫黄原子を含有する不飽和縮合複素環として例えば、ベンゾチオフェン、ベンゾチン、ベンゾチオピラン、チオクロマン、チアントレンなどが挙げられ、好ましくはベンゾチオフェン、ベンゾチオピラン、チオクロマンが挙げられる。

【0030】

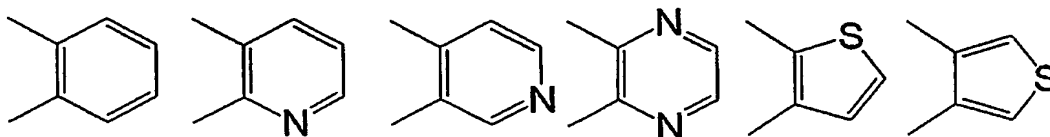
Qとそれが結合する $-C=C-$ 基とが一緒になって形成する、5～6員の芳香族複素環、即ち式：

【化3】



で表される部分構造としては、1～2個の窒素原子、0～1個の酸素原子、および／または0～1個の硫黄原子を含有する5～6員の芳香族複素環の、隣接する炭素原子上の水素原子が結合手に変わった基が挙げられる。より具体的には、ピリジン、ピラジン、ピリダジン、ピリミジン、ピロール、イミダゾール、ピラゾール、チオフェン、チアゾール、イソチアゾール、フラン、オキサゾール、イソオキサゾールの隣接する炭素原子上の水素原子が結合手に変わった基が挙げられる。ベンゼン環または5～6員の芳香族複素環としてさらに具体的には、次の式で表されるものが挙げられる

【化4】



【0031】

アルキル基としては低級アルキル基が挙げられ、低級アルキル基としては例えばメチル、エチル、プロピル、2-プロピル、ブチル、2-ブチル、2-メチルプロピル、1, 1-ジメチルエチル、ペンチル、ヘキシル、ヘプチル、オクチルなどの直鎖または分枝した炭素原子数6個以下のアルキル基が挙げられる。

【0032】

シクロアルキル基としては、例えばシクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、2-メチルシクロヘキシルなどの3～8員環シクロアルキル基が挙げられる。

【0033】

アルケニル基としては低級アルケニル基が挙げられ、低級アルケニル基としては例えば、例えばビニル、アリル、プロペニル、2-プロペニル、ブテニル、ペンテニル、ヘキセニル等の直鎖または分枝した炭素原子数6以下のアルケニル基が挙げられる。

【0034】

アルキニル基としては低級アルキニル基が挙げられ、低級アルキニル基としては例えば、例えばエチニル、プロパルギル、ブチニル、ペンチニル等の直鎖または分枝した炭素原子数6以下のアルキニル基が挙げられる。

【0035】

アルコキシ基としては、上記アルキル基の結合手に酸素原子が結合した基が挙げられる。

【0036】

アルキレンジオキシ基としては、上記アルキレン基の2つの結合手の両方に酸素原子が結合した基が挙げられる。

【0037】

ハロゲン原子としては、例えばヨウ素、フッ素、塩素、および臭素原子が挙げられる。

【0038】

アシル基としては、ホルミル基、例えばアセチル、プロパノイルなどの炭素原子数2～6のアルカノイル基、例えばシクロプロパンカルボニル、シクロブタンカルボニル、シクロペンタンカルボニル、シクロヘキサンカルボニルなどの炭素原子数4～7のシクロアルカンカルボニル基、例えばシクロペンテンカルボニル、シクロヘキセンカルボニルなどの炭素原子数3～6のシクロアルケンカルボニル基、例えばベンゾイル、トルオイル、ナフトイルなどの炭素原子数6～10のアロイル基、例えば2-ピペリジンカルボニル、3-モルホリンカルボニルなどの窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選ばれる複素原子1～2個を含む5又は6員の飽和複素環を有する飽和複素環-カルボニル基、例えばフロイル、テノイル、ニコチノイル、イソニコチノイルなどの窒素原子、酸素原子、硫黄原子から選ばれる複素原子1～2個を含む5又は6員の複素芳香族環を有する複素芳香族アシル基などが挙げられる。

【0039】

アラルキル基としては、フェニル基または多環式炭化水素環基で置換されたアルキル基が挙げられる。

【0040】

アルキレン基としては低級アルキレン基が挙げられ、低級アルキレン基としては例えばメチレン、エチレン、トリメチレン、テトラメチレン、ペンタメチレン、ヘキサメチレン、エチルエチレン等の炭素原子数6以下の直鎖または分枝したアルキレン基が挙げられる。

【0041】

Y¹、Y²、Y³、およびY⁴等に於いてアルキレン基の-CH₂-基に置き換えられるベンゼン環としてはo-, m-, またはp-フェニレンが挙げられ、シクロアルカン環としては、シクロプロパン、シクロブタン、シクロペンタン、シクロヘキサン、シクロヘプタン、シクロオクタンなどの3～8員のシクロアルカン環の2つの水素原子が結合手に変わったものが挙げられる。

【0042】

アルキル基、アルケニル基、アルキニル基、アルカノイル基、アラルキル基のアルキル部分、アルキレン基における置換基は、1または複数、同一または異なって置換することができ、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、シクロアルキル基、アシル基、フェニル基、ナフチル基、飽和もしくは不飽和の単環式炭化水素環、飽和もしくは不飽和の多環式炭化水素環、飽和もしくは不飽和の単環式複素環、および飽和もしくは不飽和の多環式複素環、オキソ基、チオキソ基、および式： $-OR^{61}$ 、 $-N(R^{62})R^{63}$ 、 $-C(=O)OR^{61}$ 、 $-S(O)_nR^{64}$ 、 $-C(=O)-R^{65}$ 、 $-C(=O)N(R^{62})R^{63}$ 、 $-N(R^{66})C(=O)-R^{65}$ 、 $-S(O)_2N(R^{62})R^{63}$ 、 $-N(R^{66})S(O)_n-R^{64}$ 、または $-N(R^{66})C(=O)-O-R^{61}$ で表される基が挙げられる。

ここで n は前記と同じ意味を表し、 R^{61} 、 R^{62} 、 R^{63} 、 R^{64} 、 R^{65} 、および R^{66} は、同一もしくは異なって、水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、またはアラルキル基を表すが、 R^{64} はそれと結合する硫黄原子上の酸素原子数 n が1または2の場合水素原子ではない。但し、 R^{62} と R^{63} は、互いに結合してこれらが結合する窒素原子と一緒になって環中に他のヘテロ原子を含んでいてもよい飽和3～8員環の環状アミノ基を表すこともできる。

【0043】

飽和もしくは不飽和の単環式炭化水素環、飽和もしくは不飽和の多環式炭化水素環、飽和もしくは不飽和の単環式複素環、および飽和もしくは不飽和の多環式複素環、フェニル基、アロイル基、飽和複素環-カルボニル基、複素芳香族アシル基、置換アラルキル基のアリール部分、および Q とその結合する式： $-C=C-$ で表される基とが一緒になって表す、ベンゼン環および5～6員の芳香族複素環の置換基としては、1つまたは複数、同一または異なっていてよく、例えば置換もしくは無置換のアルキル基、置換もしくは無置換のアルケニル基、置換もしくは無置換のアルキニル基、置換もしくは無置換のシクロアルキル基、アルキレンジオキシ基、カルボキシ基、ハロゲン原子、ニトロ基、シアノ基、飽和もしくは不飽和の単環式炭化水素環、飽和もしくは不飽和の多環式炭化水素環、飽和

もしくは不飽和の単環式複素環、および飽和もしくは不飽和の多環式複素環、複素環基、アシル基、(当該飽和もしくは不飽和の単環式炭化水素環、飽和もしくは不飽和の多環式炭化水素環、飽和もしくは不飽和の単環式複素環、および飽和もしくは不飽和の多環式複素環、およびアシル基は、アルキル基、アルコキシ基、アルキレンジオキシ基、またはハロゲン原子で置換されていてもよい) または式: $-OR^{51}$ 、 $-N(R^{52})R^{53}$ 、 $-C(=O)OR^{51}$ 、 $-S(O)_nR^{54}$ 、 $-C(=O)-R^{55}$ 、 $-C(=O)N(R^{52})R^{53}$ 、 $-N(R^{56})C(=O)-R^{55}$ 、 $-S(O)_2N(R^{52})R^{53}$ 、 $-N(R^{56})S(O)_n-R^{54}$ 、または $-N(R^{56})C(=O)-O-R^{51}$ で表される基が挙げられる。ここで n は前記と同じ意味を表し、 R^{51} 、 R^{52} 、 R^{53} 、 R^{54} 、 R^{55} 、および R^{56} は、同一もしくは異なって、水素原子、アルキル基、シクロアルキル基、またはアラルキル基を表すが、 R^{54} はそれと結合する硫黄原子上の酸素原子数 n が 1 または 2 の場合水素原子ではない。但し、 R^{52} と R^{53} は、互いに結合してこれらが結合する窒素原子と一緒になって環中に他のヘテロ原子を含んでいてもよい飽和 3～8 員環の環状アミノ基を表すこともできる。

【0044】

R^{22} と R^{23} 、 R^{32} と R^{33} 、 R^{52} と R^{53} 、または R^{62} と R^{63} が互いに結合して、それらが結合する窒素原子と共に形成する、環中に他のヘテロ原子を含んでもよい飽和 3～8 員環の環状アミノ基のヘテロ原子としては、酸素原子、窒素原子、および硫黄原子が挙げられる。そのような飽和 3～8 員環の環状アミノ基として具体的には、例えば窒素原子を 1～3 個含む 3～8 員環基または窒素原子 1 個および酸素原子 1 個を含む 3～8 員環基が挙げられ、さらに具体的には 1-ピロリジニル、1-ピペリジノ、1-ピペラジニル、モルホリノ、1-(4-メチル)ピペラジニル等が挙げられる。

【0045】

飽和 3～8 員環の環状アミノ基、シクロアルキル基、シクロアルカン環、シクロアルカンカルボニル基、およびシクロアルケンカルボニル基の置換基としては、アルキル基および上記置換アルキル基の置換基と同様の基が挙げられる。

【0046】

本発明化合物は、光学的非対称中心を有するものも含まれ、したがって、これらはラセミ体としてまたは、光学活性の出発材料が用いられた場合には光学活性型で得ることができる。必要であれば、得られたラセミ体を、物理的にまたは化学的にそれらの光学対掌体に公知の方法によって分割することができる。好ましくは、光学活性分割剤を用いる反応によってラセミ体からジアステレオマーを形成する。ジアステレオマーは、例えば分別結晶などの公知の方法によって分割することができる。

【0047】

「プロドラッグ」としては、生体内で容易に加水分解され、式(1)で表される化合物を再生するものが挙げられ、例えばカルボキシル基を有する化合物であればそのカルボキシル基がアルコキシカルボニル基となった化合物、アルキルチオカルボニル基となった化合物、またはアルキルアミノカルボニル基となった化合物が挙げられる。

また、例えばアミノ基を有する化合物であれば、そのアミノ基がアルカノイル基で置換されアルカノイルアミノ基となった化合物、アルコキシカルボニル基により置換されアルコキシカルボニルアミノ基となった化合物、アシロキシメチルアミノ基となった化合物、またはヒドロキシルアミンとなった化合物が挙げられる。

また例えば水酸基を有する化合物であれば、その水酸基が前記アシル基により置換されてアシロキシ基となった化合物、リン酸エステルとなった化合物、またはアシロキシメチルオキシ基となった化合物が挙げられる。

また例えばスルホ基を有する化合物であれば、そのスルホ基がアルキル基により置換されスルホン酸エステルとなった化合物が挙げられる。

これらのプロドラッグ化に用いる基のアルキル部分としては前記アルキル基が挙げられ、そのアルキル基は置換（例えば炭素原子数1～6のアルコキシ基等により）されていてもよい。好ましい例としては、次のものが挙げられる。

(a) 例えばカルボキシル基がアルコキシカルボニル基となった化合物についての例としては、メトキシカルボニル、エトキシカルボニルなどのアルコキシカル

ボニル（例えば炭素数 1～6 などの低級アルコキシカルボニル）、メトキシメトキシカルボニル、エトキシメトキシカルボニル、2-メトキシエトキシカルボニル、2-メトキシエトキシメトキシカルボニル、ピバロイロキシメトキシカルボニルなどのアルコキシ基により置換されたアルコキシカルボニル（例えば炭素数 1～6 などの低級アルコキシカルボニル）が挙げられる。

(b) 例えばスルホ基がアルコキシスルホニル基となった化合物についての例としてはメトキシスルホニル、エトキシスルホニルなどのアルコキシスルホニル（例えば炭素数 1～6 などの低級アルコキシスルホニル）、メトキシメトキシスルホニル、エトキシメトキシスルホニル、2-メトキシエトキシスルホニル、2-メトキシエトキシメトキシスルホニル、ピバロイロキシメトキシスルホニルなどのアルコキシ基により置換されたアルコキシスルホニル（例えば炭素数 1～6 などの低級アルコキシスルホニル）が挙げられる。

【0048】

式(1)で表される化合物もしくはそのプロドラッグは、必要に応じて医薬として許容される塩とすることができる。そのような塩としては、たとえば塩酸、臭化水素酸、硫酸、リン酸などの鉱酸との塩；ギ酸、酢酸、フマル酸、マレイン酸、シュウ酸、クエン酸、リンゴ酸、酒石酸、アスパラギン酸、グルタミン酸などの有機カルボン酸との塩；メタンスルホン酸、ベンゼンスルホン酸、p-トルエンスルホン酸、ヒドロキシベンゼンスルホン酸、ジヒドロキシベンゼンスルホン酸などのスルホン酸との塩；および、

たとえばナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；カルシウム塩、マグネシウム塩などのアルカリ土類金属塩；アンモニウム塩；トリエチルアミン塩、ピリジン塩、ピコリン塩、エタノールアミン塩、ジシクロヘキシルアミン塩、N, N'-ジベンジルエチレンジアミンとの塩等が挙げられる。

また、式(1)で表される化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩は、それらの無水物、水和物または溶媒和物であってもよい。

【0049】

本発明化合物は、これらを医薬として用いるにあたり経口的または非経口的に

投与することができる。すなわち通常用いられる投与形態、例えば粉末、顆粒、錠剤、カプセル剤、シロップ剤、懸濁液等の剤型で経口的に投与することができ、あるいは、例えば、その溶液、乳剤、懸濁液の剤型にしたものを注射の型で非経口投与することができる。坐剤の型で直腸投与することもできる。前記の適当な投与剤型は、例えば、許容される通常の担体、賦型剤、結合剤、安定剤、希釈剤に本発明化合物を配合することにより製造することができる。注射剤型で用いる場合には、例えば、許容される緩衝剤、溶解補助剤、等張剤を添加することもできる。投与量および投与回数は、例えば、対象疾患、症状、年齢、体重、投与形態によって異なるが、通常は成人に対し1日あたり0.1~2000mg好ましくは1~200mgを1回または数回（例えば2~4回）に分けて投与することができる。

【0050】

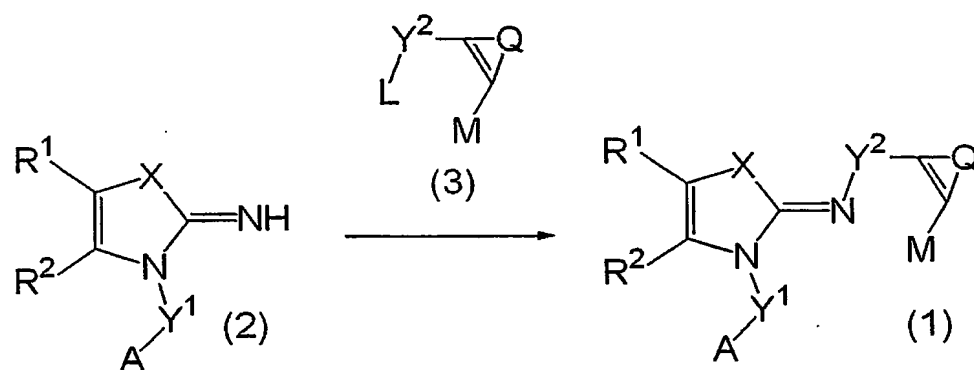
式(1)で表される化合物は公知化合物から公知の合成方法を組み合わせることにより合成することができ、例えば、以下に示す方法により合成することができる。

【0051】

合成法(A)

本発明の化合物は、一般的には次の方法で合成できる。

【化5】



〔式中X、R¹、R²、Y¹、Y²、A、Q、およびMは前記と同じ意味を表わし、Lは塩素原子、臭素原子などのハロゲン原子、メタンスルホニルオキシ基などの置換もしくは無置換のアルキルスルホニルオキシ基、またはベンゼンスルホニルオキシ基、p-トルエンスルホニルオキシ基などの置換もしくは無置換のA

リールスルホニルオキシ基を表わす。]

式(2)で表される化合物と式(3)で表される化合物を、反応に不活性な溶媒(例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、ジクロロメタンなど)中、塩基の存在下、0℃～溶媒の沸点で反応させることにより、式(1)で表される化合物を製造することができる。

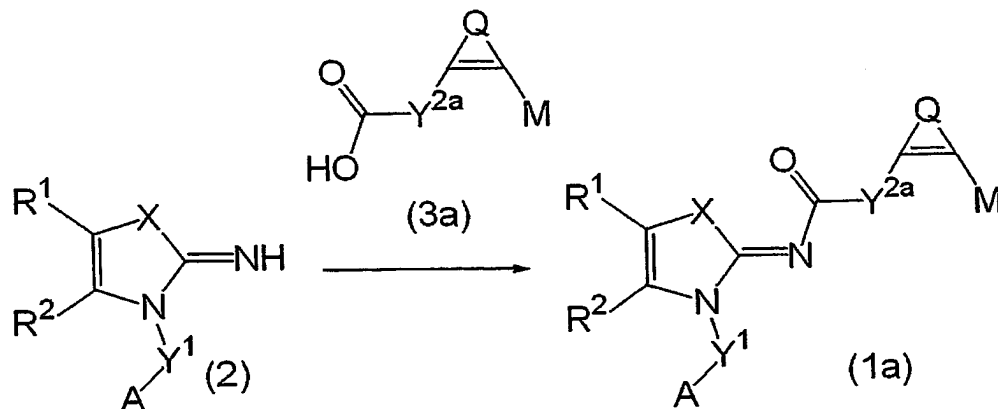
上記反応において用いる塩基としては、例えば、以下に示すものが挙げられる。なお、以後、「塩基」として特に他の記述がない場合も同様に以下に示すものが挙げられる。即ち、例えば、無機塩基(例えば、炭酸水素ナトリウム、炭酸カリウム、水酸化ナトリウムなど)またはその水溶液、有機塩基(例えば、トリエチルアミン、ピリジンなど)、アルカリ金属水素化物(例えば、水素化カリウムや水素化ナトリウムなど)が挙げられる。なお、これらの塩基を用いる際には、例えば、よう化n-テトラブチルアンモニウム、よう化ナトリウム、よう化カリウムに代表されるよう化物塩、または4-(N,N-ジメチルアミノ)ピリジン等の触媒を添加することができる。さらに、アルカリ性水溶液を用いる場合には相間移動触媒(例えば、硫酸水素n-テトラブチルアンモニウム、臭化n-テトラブチルアンモニウムなど)を併用することができる。

【0052】

合成法(B)

式(1)におけるY²が式: -CO-Y^{2a}-で表される化合物(1a)(Y^{2a}はY²のうち、この場合の-CO-のように特定の基で明示された部分以外の部分を表す)は、例えば、以下に示す合成法により製造することができる。

【化6】



[式中X、R¹、R²、Y¹、Y^{2a}、A、Q、およびMは前記と同じ意味を表わす。]

式(2)で表わされる化合物を縮合剤の存在下、不活性溶媒中、室温または加熱条件下にて、式(3a)で表されるカルボン酸と反応させることにより、式(1a)で表される化合物を製造することができる。あるいは、式(2)で表わされる化合物と式(3a)で表されるカルボン酸の酸ハロゲン化物または酸無水物を、塩基の存在下、不活性溶媒中、0℃～溶媒の沸点で反応させることによって実施することができる。

上記反応において用いる縮合剤としては、例えば、以下に示すものが挙げられる。なお、以後、「縮合剤」として特に他の記述がない場合も同様に以下に示すものが挙げられる。即ち、例えば、ジシクロヘキシルカルボジイミド(DCC)、ジイソプロピルカルボジイミド(DIPC)、1-エチル-3-(3-ジメチルアミノプロピル)-カルボジイミド(WSC)、ベンゾトリアゾール-1-イルートリス(ジメチルアミノ)ホスホニウム・ヘキサフルオロリン化物塩(BOP)、ジフェニルホスホニルジアミド(DPPA)、N,N-カルボニルジイミダゾール(Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1962, 351)などが挙げられ、必要に応じて、例えば、N-ヒドロキシスクシンイミド(HOSu)、1-ヒドロキシベンゾトリアゾール(HOBT)、3-ヒドロキシ-4-オキソ-3,4-ジヒドロ-1,2,3-ベンゾトリアジン(HOObt)などの添加剤を加えることができる。

溶媒としては、例えば、ベンゼン、トルエン、キシレンなどの芳香族炭化水素系溶媒、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサンなどのエーテル系溶媒、ジクロロメタン、クロロホルム、1,2-ジクロロエタンなどのハロゲン化炭化水素系溶媒、ジメチルホルムアミド、ジメチルアセトアミドなどのアミド系溶媒、ピリジンなどの塩基性溶媒、またはそれらの混合溶媒等が挙げられる。塩基としては、例えば、水酸化ナトリウム、水酸化カリウム、炭酸ナトリウム、炭酸カリウム、炭酸水素ナトリウムなどの無機塩基、およびトリエチルアミン、ピリジンなどの有機塩基が挙げられる。酸ハロゲン化物としては酸クロリドまたは酸ブロミドが挙げられ、酸無水物としてはクロロギ酸アルキル等との反応で得られる混合

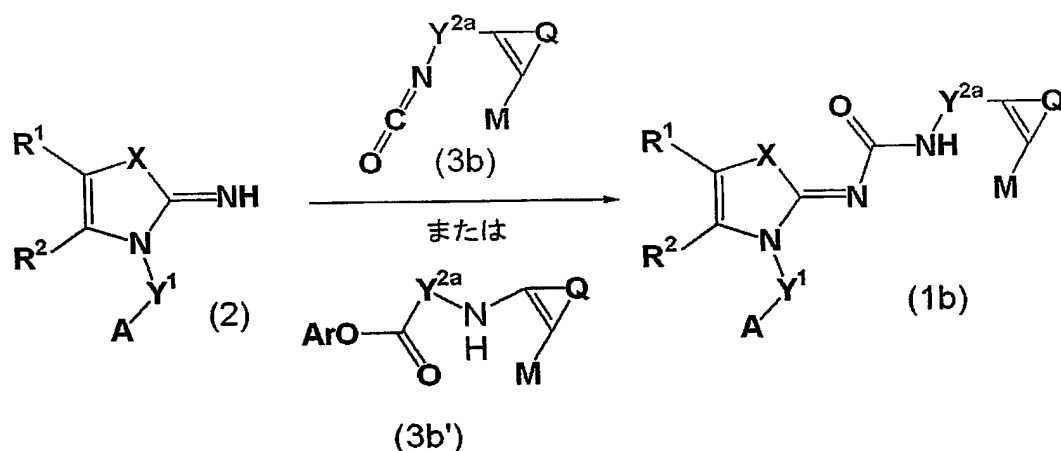
酸無水物も用いることができる。

【0053】

合成法 (C)

式 (1) における Y^2 が式: $-CO-NH-Y^{2a}-$ で表される化合物 (1b) (Y^{2a} は Y^2 のうち、この場合の $-CO-NH-$ のように特定の基で明示された部分以外の部分を表す) は、例えば、以下に示す合成法により製造することができる。

【化7】



[式中X、 R^1 、 R^2 、 Y^1 、 Y^{2a} 、A、Q、およびMは前記と同じ意味を表し、Arはフェニル基またはp-ニトロフェニルなどのニトロフェニル基を表す。]

式 (2) で表される化合物と式 (3b) または (3b') で表される化合物を、反応に不活性な溶媒 (例えば、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、ジクロロメタンなど) 中、塩基の存在下または非存在下、 0°C ~ 溶媒の沸点で反応させることにより、式 (1b) で表される化合物を製造することができる。

【0054】

合成法 (D)

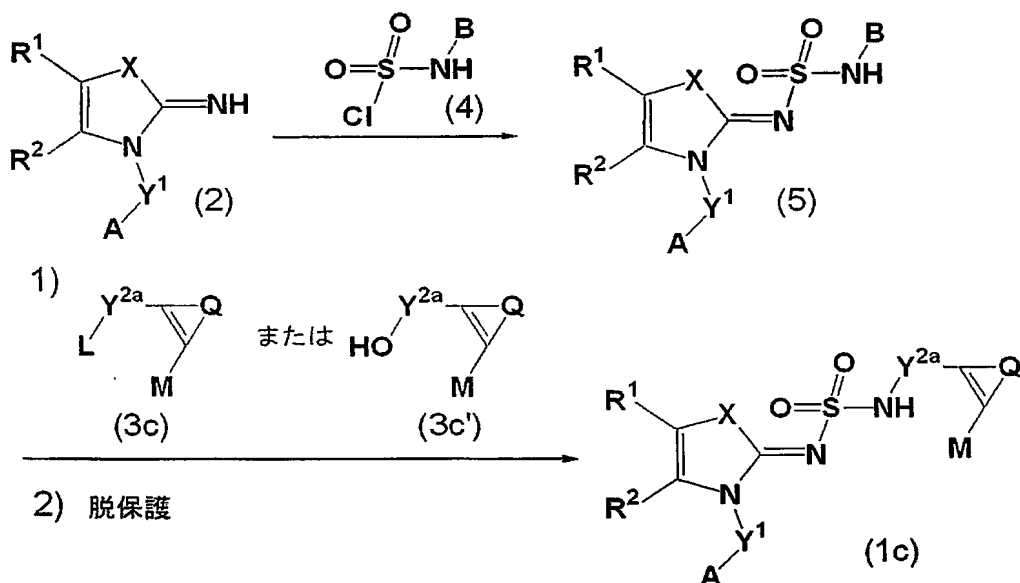
式 (1) における Y^2 が式: $-SO_2-NH-Y^{2a}-$ で表される化合物 (1c) (Y^{2a} は Y^2 のうち、この場合の $-SO_2-NH-$ のように特定の基で明示された部分以外の部分を表す) は、例えば、以下に示す合成法 (D1) または

(D2) により製造することができる。

【0055】

合成法 (D1)

【化8】



[式中X、R¹、R²、Y¹、Y^{2a}、A、Q、L、およびMは前記と同じ意味を表し、Bはtert-ブトキシカルボニル等の保護基を表す。]

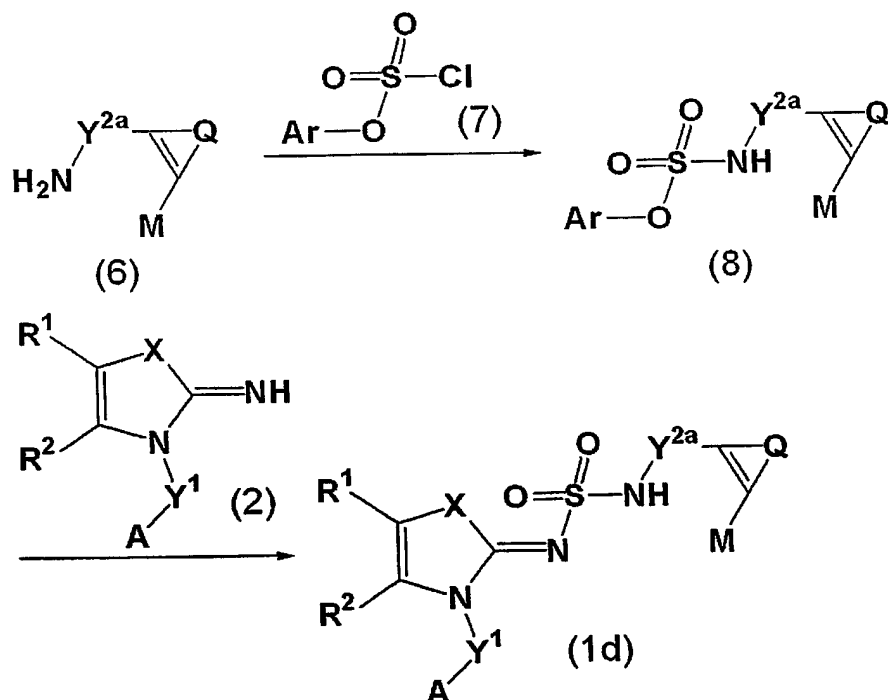
式(2)で表される化合物から、文献(例えば、Bioorg. Med. Chem., 1999, 9, 3103.、Tetrahedron, 1993, 1, 65. またはNucleosides Nucleotides, 1995, 14, 8.)記載の方法に準じて、式(1c)で表される化合物を製造することができる。即ち、例えば、反応に不活性な溶媒(例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、ジクロロメタンなど)中、式(2)で表される化合物と式(4)で表される化合物を、塩基の存在下または非存在下、0℃～室温で反応させることにより、式(5)で表される化合物を製造することができる。さらに、得られる式(5)で表される化合物と式(3c)で表される化合物で表わされる化合物を、反応に不活性な溶媒中、塩基の存在下、0℃～溶媒の沸点で反応させることにより、式(1c)で表される化合物を製造することができる。あるいは、式(5)で表される化合物を、例えばアゾジカルボン酸ジエチルおよびトリフェニルホスフィンの存在下、不活性溶媒中、室

温または加熱条件下にて、式 (3 c') で表されるアルコールと反応させることにより、式 (1 c) で表される化合物を製造することができる。

【0056】

合成法 (D2)

【化9】



[式中X、R¹、R²、Y¹、Y^{2a}、A、Q、およびMは前記と同じ意味を表し、Arはフェニル基またはp-ニトロフェニルなどのニトロフェニル基を表す。]

式 (6) で表されるアミン誘導体から、文献 (例えば、J. Chem. Soc., Perkin Trans. 1, 2002, 4, 485.) 記載の方法に準じて、式 (1 d) で表される化合物を製造することができる。即ち、例えば、反応に不活性な溶媒 (例えば、N, N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、ジクロロメタンなど) 中、式 (6) で表されるアミン誘導体と式 (7) で表される化合物を塩基の存在下または非存在下、-78℃～室温で反応させることにより、式 (8) で表される化合物を製造することができる。さらに、得られる式 (8) で表される化合物と式 (2) で表される化合物を、反応に不活性な溶媒中、塩基の存在下、0℃～溶媒の沸点で反応させること

により、式(1d)で表される化合物を製造することができる。

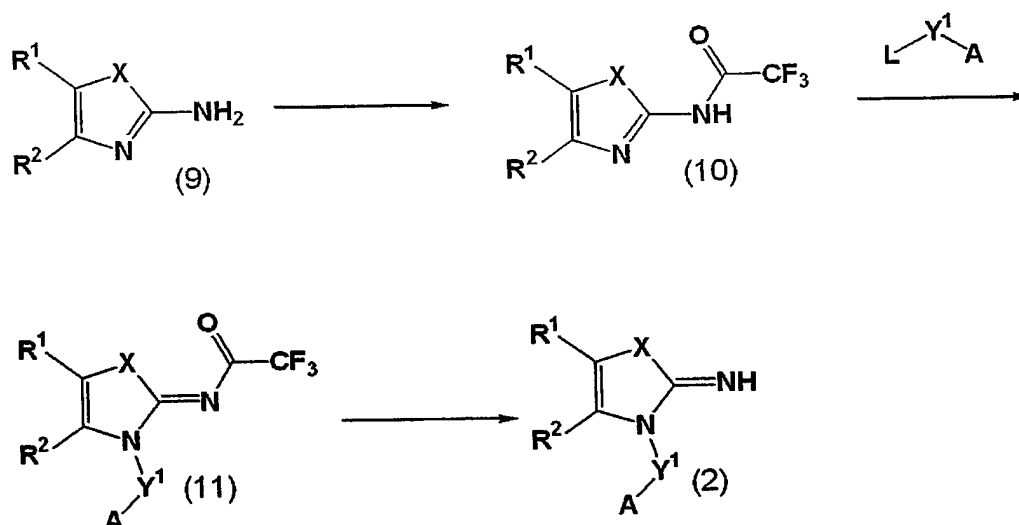
【0057】

合成法(E)

上記合成法(A)～(D)において用いる式(2)で表される化合物は、公知化合物から公知の合成方法を組み合わせることにより合成でき、例えば、以下に示す方法により合成することができる。

【0058】

【化10】



[式中X、R¹、R²、Y¹、A、およびLは前記と同じ意味を表わす。]

式(9)で表されるアゾール誘導体から、文献(例えば、Bioorg. Med. Chem., 1996, 6, 1469.)記載の方法に準じて、式(2)で表される化合物を製造することができる。即ち、例えば、反応に不活性な溶媒(例えば、トルエン、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、N,N-ジメチルホルムアミドなど)中、式(9)で表されるアゾール誘導体とトリフルオロ酢酸無水物を、塩基の存在下または非存在下、0℃～室温で反応させることにより、式(10)で表される化合物を製造することができる。続いて得られる式(10)で表される化合物と式：L-Y¹-Aで表わされる化合物を、反応に不活性な溶媒中、塩基の存在下、0℃～溶媒の沸点で反応させることにより、式(11)で表される化合物を製造することができる。さらに、例えば、アルコール性溶媒(例えば、メタノール、またはエタノールなど)中、水酸化物塩(例えば、水酸化

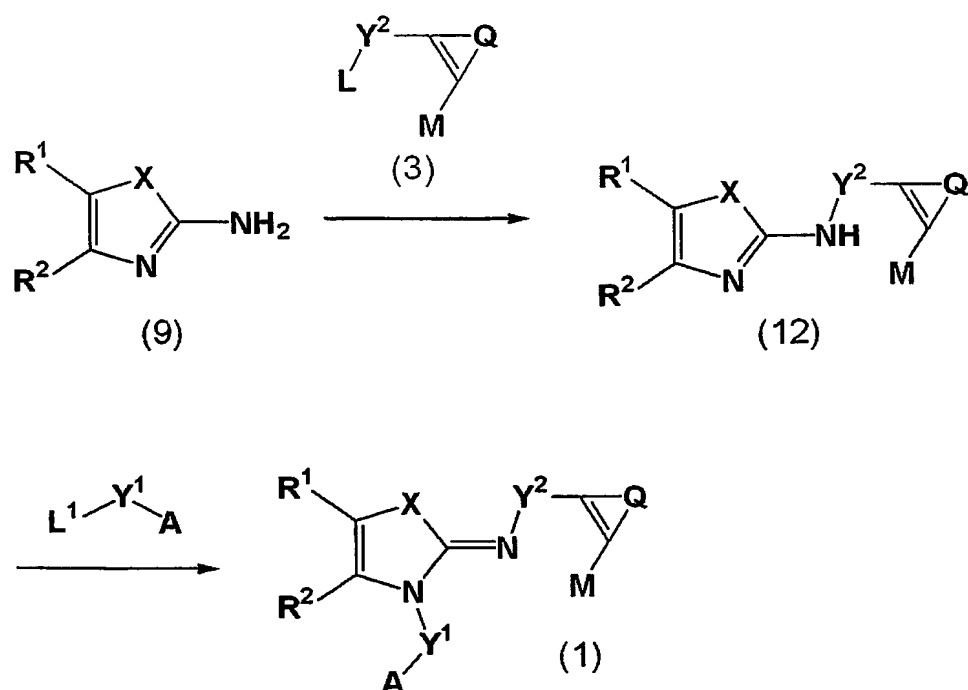
ナトリウム、または水酸化カリウムなど)を用いたアルカリ加水分解を行うことにより、式(2)で表される化合物を製造することができる。

【0059】

また、式(1)で表される化合物は、上記式(9)で表される化合物から上記式(2)で表される化合物を経由しないで製造することもできる。例えば、次の合成法(F)および(G)の方法が挙げられる。

合成法(F)

【化11】



[式中X、R¹、R²、Y¹、Y²、A、Q、L、およびMは前記と同じ意味を表し、L¹は前記のLと同じ意味を表す。]

式(9)で表されるアゾール誘導体と式(3)で表される化合物を、反応に不活性な溶媒(例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、ジメチルスルホキシド、テトラヒドロフラン、ジクロロメタンなど)中、塩基の存在下、0℃～溶媒の沸点で反応させることにより、式(12)で表される化合物を製造することができる。さらに、得られる式(12)で表される化合物と式:L¹-Y¹-Aで表わされる化合物を、反応に不活性な溶媒中、塩基の存在下、0℃～溶媒の沸点で反応させることにより、式(1)で表される化合物を製造することができる。

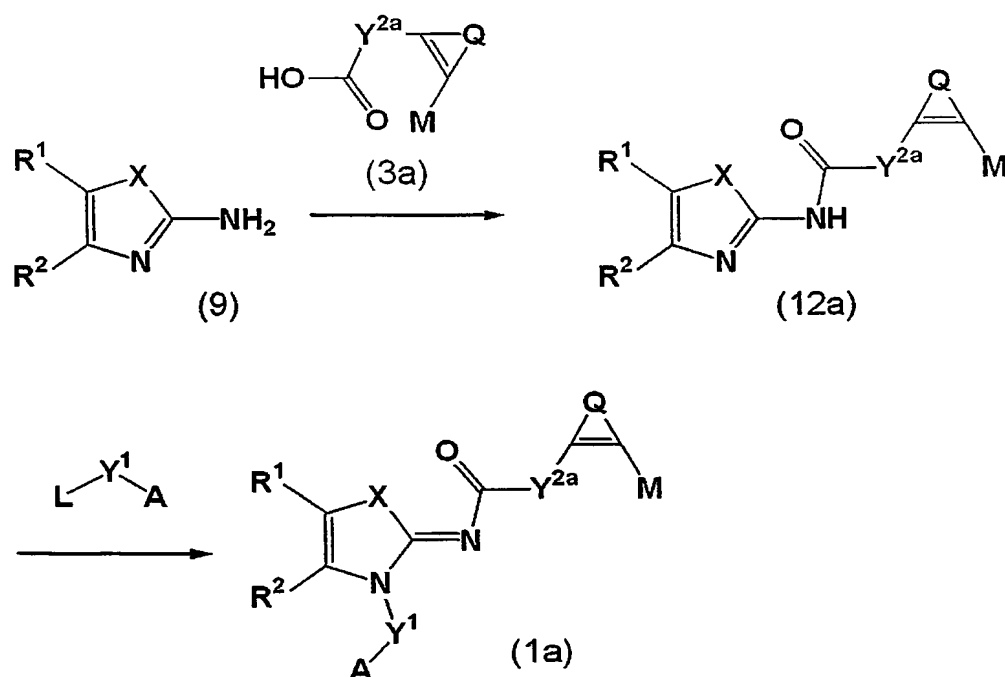
【0060】

合成法 (G)

式 (1) における Y^2 が式: $-CO-Y^{2a}-$ で表される化合物 (1a) (Y^{2a} は Y^2 のうち、この場合の $-CO-$ のように特定の基で明示された部分以外の部分を表す) は、例えば、以下に示す合成法によっても製造することができる。

【0061】

【化12】



[式中 X 、 R^1 、 R^2 、 Y^1 、 Y^{2a} 、 A 、 Q 、 L 、および M は前記と同じ意味を表す。]

式 (9) で表わされるアゾール誘導体を縮合剤の存在下、不活性溶媒中、室温または加熱条件下にて、式 (3a) で表されるカルボン酸と反応させることにより、式 (12a) で表される化合物を製造することができる。あるいは、式 (9) で表わされるアゾール誘導体と式 (3a) で表されるカルボン酸の酸ハロゲン化物または酸無水物を、塩基の存在下、不活性溶媒中、 0°C ~ 溶媒の沸点で反応させることによって実施することができる。さらに、得られる式 (12a) で表される化合物と式: $L-Y^1-A$ で表わされる化合物を、反応に不活性な溶媒中

、塩基の存在下、0℃～溶媒の沸点で反応させることにより、式(1a)で表される化合物を製造することができる。

【0062】

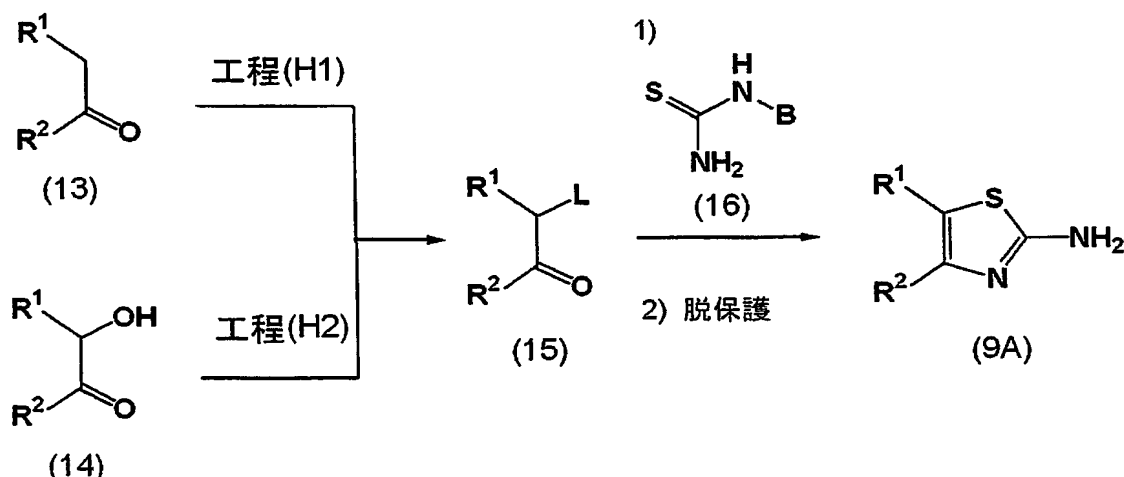
上記合成法に用いる原料化合物は、側鎖の結合した化合物を反応させてチアゾール環またはオキサゾール環を作ることにより、製造することもできる。例えば次の方法が挙げられる。

合成法(H)

式(9)で表されるアゾール誘導体におけるXが式: -S-で表されるチアゾール誘導体(9A)は、公知化合物から公知の合成方法を組み合わせることにより合成でき、例えば、以下に示す方法により合成することができる。

【0063】

【化13】



[式中R¹、R²、およびLは前記と同じ意味を表し、Bは水素原子またはtert-ブトキシカルボニルやトリフェニルメチル等の保護基を表す。]

式(15)で表される化合物は、以下に示す工程(H1)、または(H2)により製造することができる。

工程(H1) :

式(13)で表される化合物から、文献(例えば、J. Med. Chem., 1987, 30, 494. またはTetrahedron Lett., 2000, 41, 9741.)記載の方法に準じて合成することができる。即ち、反応に不活性な溶媒(例えば、酢酸、クロロホルム、テトラヒドロフラン、トルエン

、アセトニトリルなど) 中、式(13)で表される化合物に、臭素やよう素などのハロゲン化剤を0℃～溶媒の沸点で反応させることにより、式(15)で表される化合物を製造することができる。

工程(H2) :

式(14)で表される化合物と塩化メタンスルホニル等のスルホニル化剤を、反応に不活性な溶媒(例えば、塩化メチレン、テトラヒドロフラン、トルエン、アセトニトリルなど) 中、塩基の存在下または非存在下、0℃～溶媒の沸点で反応させることにより、式(15)で表される化合物を製造することができる。

式(9A)で表される化合物は、文献(例えば、J. Med. Chem. , 1987, 30, 494. またはSynth. Commun. , 2002, 32, 1671.) 記載の方法に準じて、式(15)で表される化合物から合成することができる。即ち、反応に不活性な溶媒(例えば、酢酸、クロロホルム、1,4-ジオキサン、テトラヒドロフランなど) 中、式(15)で表される化合物と式(16)で表されるチオウレア誘導体を、0℃～溶媒の沸点で反応させ、必要な場合はBの除去を経て、式(9A)で表されるチアゾール誘導体を製造することができる。

工程(H1)に使用するハロゲン化剤としては、例えば、臭素、よう素、ピリジニウムブロミドパーブロミド、5,5-ジブロモバルビツール酸が挙げられる。

【0064】

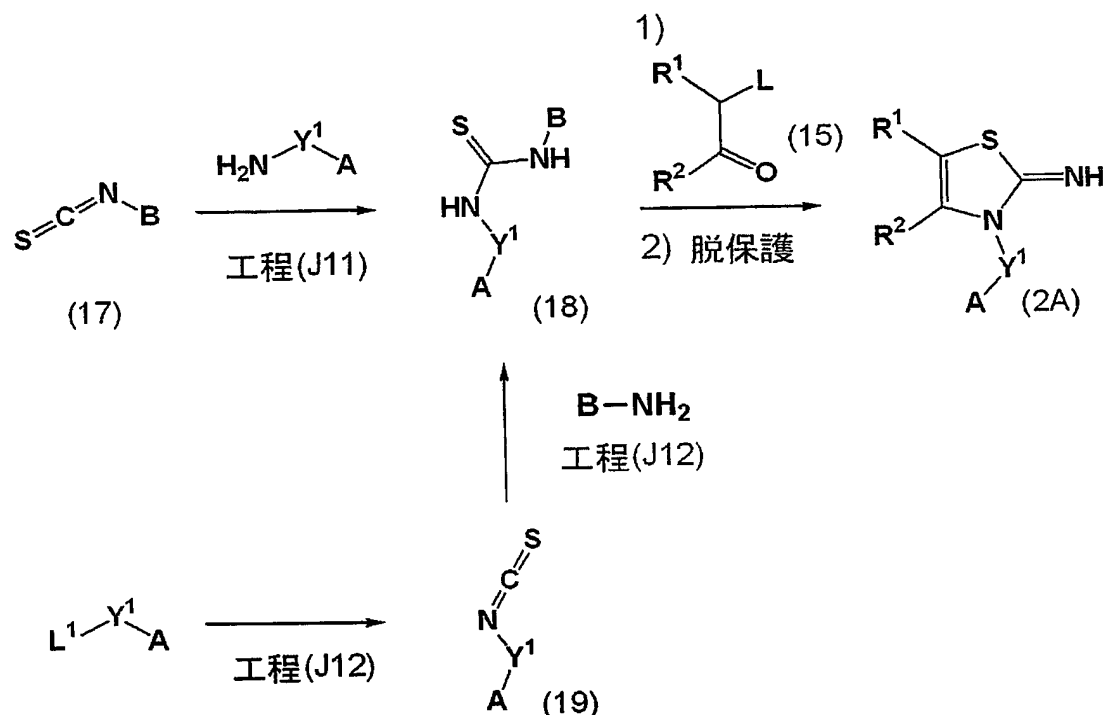
合成法(J)

また、上記合成法に於ける原料、合成中間体、または本発明の化合物である式(2)、(12)、(1)で表される化合物において、Xが式: -S-で表される化合物(2A)、(12A)、(1A)は、それぞれ公知化合物から公知の合成方法を組み合わせることにより合成でき、例えば、以下に示す方法(J1)、(J2)または(J3)により合成することができる。

【0065】

合成法(J1)

【化14】



[式中 R^1 、 R^2 、 Y^1 、 A 、 L 、および B は前記と同じ意味を表し、 L^1 は前記の L と同じ意味を表す。]

式 (18) で表される化合物は、以下に示す工程 (J11)、または (J12) により製造することができる。

工程 (J11) :

式 (17) で表されるイソチオシアナート誘導体と式 $\text{NH}_2-\text{Y}^1-\text{A}$ で表わされる化合物を、反応に不活性な溶媒 (例えば、 N 、 N -ジメチルホルムアミド、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジクロロメタンなど) 中、塩基の存在下または非存在下、 0°C ~ 溶媒の沸点で反応させることにより、式 (18) で表されるチオウレア誘導体を製造することができる。

工程 (J12) :

式 $\text{L}^1-\text{Y}^1-\text{A}$ で表わされる化合物とチオシアン酸塩 (例えば、チオシアン化カリウム、チオシアン化ナトリウム、またはチオシアン化アンモニウムなど) を、反応に不活性な溶媒 (例えば、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、または酢酸など) 中、塩基の存在下または非存在下、 0°C ~ 溶媒の沸点で反応させることにより、式 (19) で表されるイソチオシアナート誘導

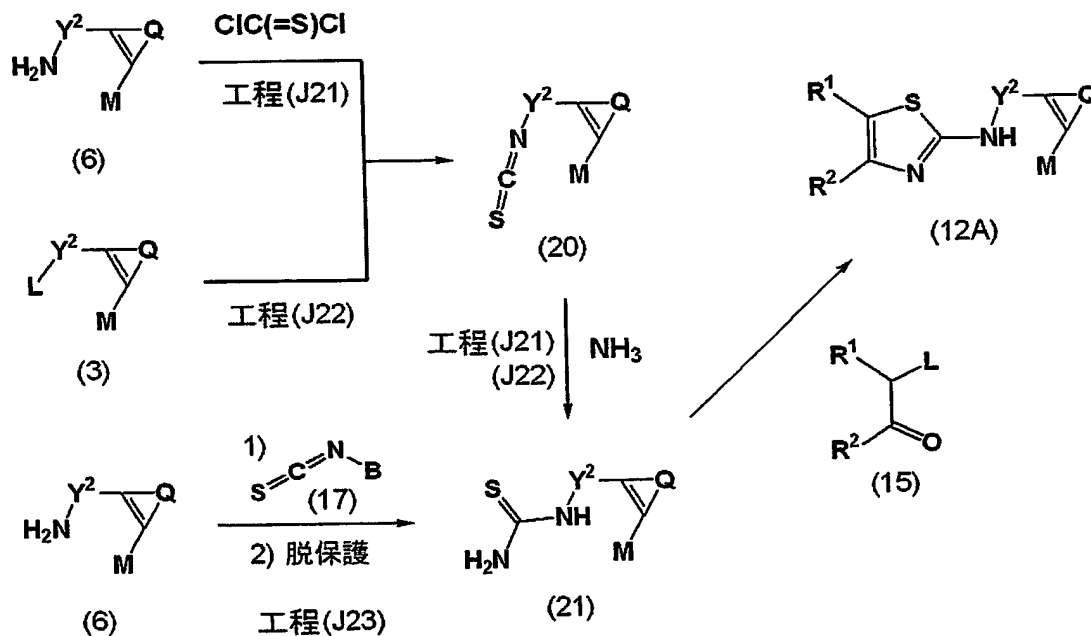
体を製造することができる。さらに、得られた式(19)で表されるイソチオシアナート誘導体と式: $B-NH_2$ で表わされる化合物を、反応に不活性な溶媒(例えば、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、またはジクロロメタンなど)中、塩基の存在下または非存在下、 $0^{\circ}C \sim$ 溶媒の沸点で反応させることにより、式(18)で表されるチオウレア誘導体を製造することができる。

さらに、得られる式(18)で表される化合物と式(15)で表される化合物を、文献(例えば、J. Med. Chem., 1987, 30, 494. または Synth. Commun., 2002, 32, 1671.) 記載の方法に準じて、前述の式(9A)で表される化合物の合成法と同様の条件下で反応させた後、式中のBで表される基が保護基の場合、脱保護反応を行うことにより、式(2A)で表される化合物を製造することができる。

【0066】

合成法(J2)

【化15】



[式中 R^1 、 R^2 、 Y^2 、 L 、 Q 、 M および B は前記と同じ意味を表わす。]

式(21)で表される化合物は、以下に示す工程(J21)、(J22)または(J23)により製造することができる。

工程(J21):

式(6)で表されるアミン誘導体とチオホスゲンとを、反応に不活性な溶媒(例えば、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジクロロメタンなど)中、塩基の存在下または非存在下、0℃～溶媒の沸点で反応させることにより、式(20)で表されるイソチオシアナート誘導体を製造することができる。さらに、得られた式(20)で表される化合物とアンモニアとを、反応に不活性な溶媒(例えば、テトラヒドロフラン、ジクロロメタン、クロロホルム、メタノール、またはエタノールなど)中、塩基の存在下または非存在下、0℃～溶媒の沸点で反応させることにより、式(21)で表されるチオウレア誘導体を製造することができる。

工程(J22):

式(3)で表される化合物とチオシアン酸塩(例えば、チオシアン化カリウム、チオシアン化ナトリウム、またはチオシアン化アンモニウムなど)とを、前述の合成法(J1)の工程(J12)と同様に反応させることにより、式(20)で表されるイソチオシアナート誘導体を製造することができる。さらに、得られた式(20)で表されるイソチオシアナート誘導体とアンモニアとを、前述の工程(J21)と同様に反応させることにより、式(21)で表されるチオウレア誘導体を製造することができる。

工程(J23):

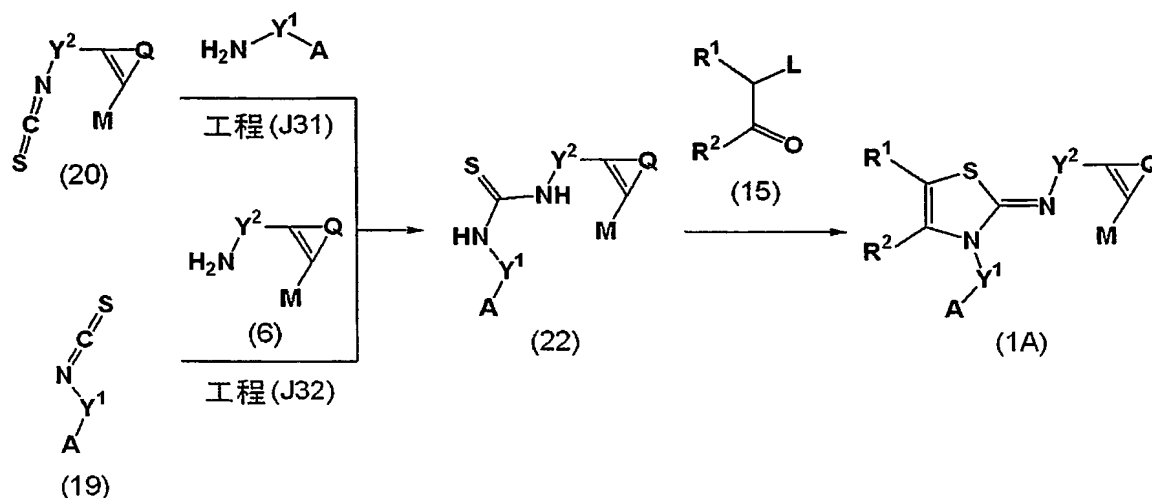
式(6)で表される化合物と式(17)で表される化合物とを、前述の合成法(J1)の工程(J11)と同様に反応させた後、式中のBで表される基が保護基の場合脱保護反応を行うことにより、式(21)で表される化合物を製造することができる。

さらに、得られる式(21)で表される化合物と式(15)で表される化合物とを、前述の合成法(J1)と同様に反応させることにより、式(12A)で表される化合物を製造することができる。

【0067】

合成法(J3)

【化 16】



[式中、 R^1 、 R^2 、 Y^1 、 Y^2 、 L 、 Q 、 A 、および M は前記と同じ意味を表わす。]

式(22)で表される化合物は、以下に示す工程(J31)または(J32)により製造することができる。

工程(J31)：

式(20)で表される化合物と式： NH_2-Y^1-A で表わされる化合物を、前述の合成法(J1)の工程(J12)と同様に反応させることにより、式(22)で表されるチオウレア誘導体を製造することができる。

工程(J32)：

式(19)で表される化合物と式(7)で表される化合物を、前述の合成法(J2)の工程(J21)、あるいは合成法(J1)の工程(J12)と同様に反応させることにより、式(22)で表されるチオウレア誘導体を製造することができる。

さらに、得られた式(22)で表される化合物と式(15)で表される化合物を、前述の合成法(J1)または(J2)と同様に反応させることにより、式(1A)で表される化合物を製造することができる。

【0068】

合成法(K)

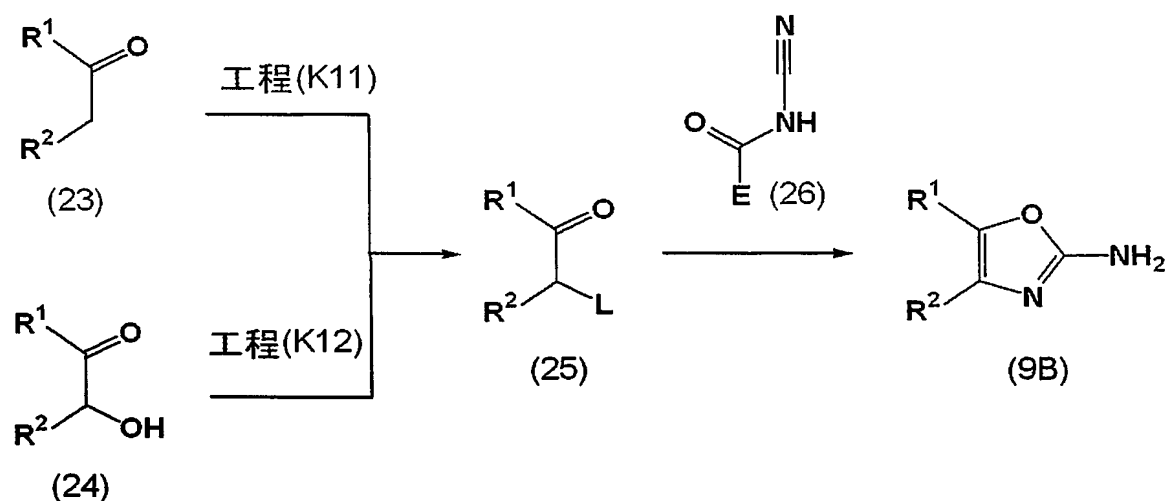
また、上記合成法(E)～(G)における原料化合物である式(9)で表され

るアゾール誘導体のうち、Xが式：—O—で表されるオキサゾール誘導体（9B）は、公知化合物から公知の合成方法を組み合わせることにより合成できる。例えば、以下に示す方法（K1）または（K2）により合成することができる。

【0069】

合成法（K1）

【化17】



[式中、R¹、R²、およびLは前記と同じ意味を表し、Eは—NH₂基、—NHP h基、またはエトキシ基などのアルコキシ基を表す。]

式（25）で表される化合物は、以下に示す工程（K11）、または（K12）により製造することができる。

工程（K11）：

式（23）で表される化合物から、前述の式（9A）で表される化合物の合成法（合成法（H）の工程（H1））に準じて合成することができる。即ち、反応に不活性な溶媒、式（23）で表される化合物に、臭素やよう素などのハロゲン化剤を0℃～溶媒の沸点で反応させることにより、式（25）で表される化合物を製造することができる。

工程（K12）：

式（24）で表される化合物から、前述の式（9A）で表される化合物の合成法（合成法（H）の工程（H2））に準じて合成することができる。即ち、式（24）で表される化合物と塩化メタンスルホン等のスルホン化剤を、反応に

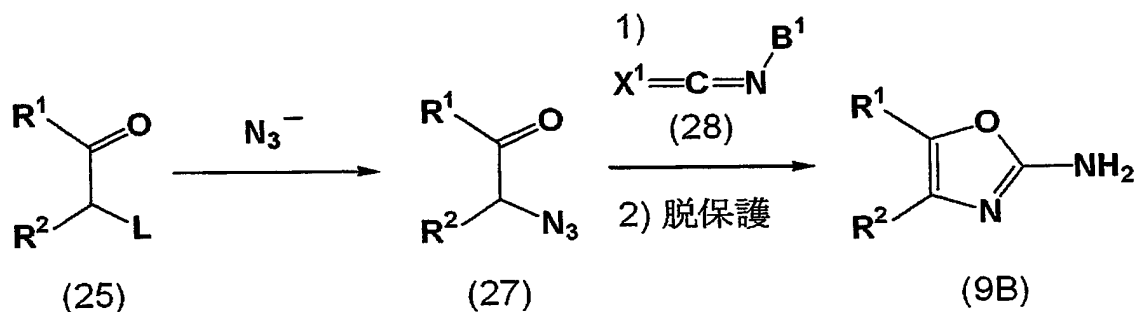
不活性な溶媒中、塩基の存在下または非存在下、0℃～溶媒の沸点で反応させることにより、式(25)で表される化合物を製造することができる。

さらに、式(9B)で表される2-アミノオキサゾール誘導体は、文献(例えば、Chem. Ber., 1966, 99, 2110.)記載の方法に準じて、式(25)で表される化合物を用いて合成することができる。即ち、アルコール性溶媒(例えば、メタノール、エタノール、2-プロパノールなど)と水の混合溶媒中、式(25)で表される化合物と式(26)で表される化合物を、酢酸ナトリウムの存在下、室温～溶媒の沸点で反応させることにより、式(9B)で表される化合物を製造することができる。

【0070】

合成法(K2)

【化18】



[式中、R¹、R²、およびLは前記と同じ意味を表し、X¹は、酸素原子または硫黄原子を表す。また、B¹はトリフェニルメチル等の保護基を表す。]

式(9B)で表される化合物は、文献(例えば、Synthesis, 1993, 54.、Tetrahedron, 1999, 55, 14701.、またはOrg. Lett., 2002, 4, 54.)記載の方法に準じて、式(27)で表される化合物を経て合成することができる。即ち、反応に不活性な溶媒(例えば、N,N-ジメチルホルムアミド、アセトン、アセトニトリル、テトラヒドロフランなど)中、式(25)で表される化合物に、アジ化物塩(例えば、アジ化ナトリウムなど)を0℃～溶媒の沸点で反応させることにより、式(27)で表されるα-アジ化カルボニル誘導体を製造することができる。さらに、得られた式(27)で表される化合物と式(28)で表されるイソシアナートあるいは

イソチオシアナート誘導体を、反応に不活性な溶媒（例えば、ジクロロメタン、ジエチルエーテル、テトラヒドロフラン、1,4-ジオキサンなど）中、例えば、トリフェニルホスフィンまたはトリブチルホスフィンの存在下、0℃～溶媒の沸点で反応させ、保護基B¹の除去を行うことにより、式（9B）で表される化合物を製造することができる。

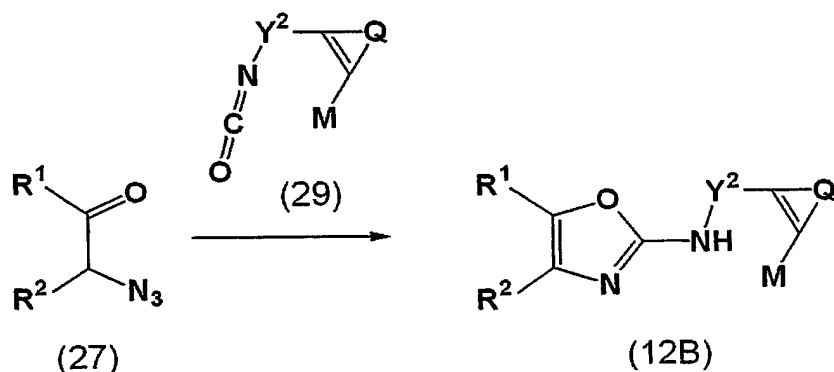
【0071】

合成法（L2）

前記合成法の合成中間体である式（12）で表される化合物において、Xが式：
 —O— で表されるオキサゾール誘導体（12B）は、公知化合物から公知の合成方法を組み合わせることにより合成でき、例えば、以下に示す方法により合成することができる。

【0072】

【化19】



[式中、R¹、R²、Y²、Q、およびMは前記と同じ意味を表わす。]

式（27）で表される化合物と式（29）で表される化合物を、前述の合成法（K2）と同様に反応させることにより、式（12B）で表されるオキサゾール誘導体を製造することができる。

【0073】

なお、以上説明した反応において、特定の保護基を例示した場合に限らず、各出発化合物がカルボキシル基や水酸基、アミノ基のような、反応に活性な基を有する場合には、これらの基を予め適当な保護基で保護しておき、本反応を実施した後、保護基を除去することにより、目的化合物を製造することができる。保護

、脱保護の方法としては各々の保護基に応じ、文献（例えば、Green, T. W. および Wuts, P. G. M., *Protective Groups in Organic Synthesis*, John Wiley & Sons, Inc. (1999)）記載の方法により行うことができる。

具体的には例えば、式(1)、(1a)、(1b)、(1c)、および(1d)で表される化合物のMで表される置換基が保護基により保護されている場合、その除去としては、例えば、水酸化ナトリウム等のアルカリ水溶液、または塩酸やトリフルオロ酢酸等の酸を用いた方法が挙げられる。

また、上記式中のBおよびB¹で表される保護基の除去としては、例えば、塩酸、ギ酸、トリフルオロ酢酸等の酸を用いた方法が挙げられる。

【0074】

【実施例】

以下に本発明を、参考例、実施例および試験例により、さらに具体的に説明するが、本発明はもとよりこれに限定されるものではない。尚、以下の参考例および実施例において示された化合物名は、必ずしもIUPAC命名法に従うものではない。

【0075】

LC/MS条件は以下のとおりであり、分析はすべてこの方法を用いて行った。

カラム：オクタデシル基化学結合型シリカ（ODS）（商品名 CombiScreen ODS-A（株式会社ワイエムシィ））長さ50mm×内径4.6mm、粒径5 μ m、細孔120オングストローム

流速：3.5ml/分

移動相：

移動相A（0.05%トリフルオロ酢酸水溶液）

移動相B（0.035%トリフルオロ酢酸アセトニトリル溶液）

各時間における移動相AとBの配分は以下のとおりである。

経過時間（分）：移動相A/移動相B

0 → 0.5 : 90 / 10

0. 5→4. 2:90/10→1/99

4. 2→4. 4: 1/99

4. 4→4. 8: 1/99→99/1

4. 8→6. 3:99/ 1

6. 3→6. 4:99/1→100/ 0

【0076】

参考例1

2, 2, 2-トリフルオロ-N-(5-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル) アセトアミドの合成

2-アミノ-5-メチルチアゾール (5.00 g, 43.8 mmol) のトルエン溶液 (150 ml) に、0℃にてトリフルオロ酢酸無水物 (6.18 ml, 43.8 mmol) を滴下し、2時間攪拌した。反応後、飽和食塩水を加え、クロロホルムにて抽出した。この有機層を2M塩酸水、飽和食塩水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順で洗浄してから、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた固体をヘキサンジエチルエーテル混合溶液で洗浄することにより、表題化合物 (5.90 g, 69.1%) を得た。; $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) 13.76 (br s, 1H), 7.35 (br, 1H), 2.31 (br, 3H). LC/MS ($M+1$, 保持時間): 211.0, 3.07分

【0077】

参考例2

2, 2, 2-トリフルオロ-N-[(2Z)-5-メチル-3-(1-ナフチルメチル)-1, 3-チアゾール-2(3H)-イリデン] アセトアミドの合成

2, 2, 2-トリフルオロ-N-(5-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル) アセトアミド (3.00 g, 15.4 mmol) と1-(クロロメチル)-ナフタレン (2.86 g, 16.15 mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (15 ml) 溶液に炭酸カリウム (4.24 g, 30.8 mmol) と触媒量のような化カリウムを加え、室温にて1.5時間攪拌した。反応後、飽和食塩水を加え、酢酸エチルにて抽出した。この有機層を水、飽和食塩水で洗浄してから、

無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた固体をヘキサン-ジエチルエーテル混合溶液にて洗浄することにより、表題化合物 (4.27 g, 79.2%) を得た。; $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) 8.20-8.30 (m, 1H), 7.90-8.05 (m, 2H), 7.45-7.60 (m, 3H), 7.30-7.45 (m, 2H), 5.88 (s, 2H), 2.28 (s, 3H). LC/MS ($M+1$, 保持時間): 439.0, 4.13分

【0078】

参考例3

5-メチル-3-(1-ナフチルメチル)-1,3-チアゾール-2(3H)-イミンの合成

2,2,2-トリフルオロ-N-[(2Z)-5-メチル-3-(1-ナフチルメチル)-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]アセトアミド (2.76 g, 7.89 mmol) をテトラヒドロフラン (10 ml) とメタノール (10 ml) に溶解させ、これに室温にて2M水酸化ナトリウム水溶液 (10 ml) を加えた後、1時間還流した。反応後、これに飽和食塩水を加え、クロロホルムにて抽出した。この有機層を飽和食塩水で洗浄してから、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去することにより、表題化合物 (1.75 g, 87.3%) を得た。; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 8.04-8.10 (m, 1H), 7.80-7.92 (m, 2H), 7.37-7.60 (m, 4H), 5.84-5.87 (m, 1H), 5.26 (s, 2H), 1.92 (d, 3H, $J=1.5\text{ Hz}$). LC/MS ($M+1$, 保持時間): 255.2, 3.26分

【0079】

実施例1

(a) メチル 2-({[(2Z)-5-メチル-3-(1-ナフチルメチル)-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン] アミノ } スルホニル) ベンゾアートの合成

5-メチル-3-(1-ナフチルメチル)-1,3-チアゾール-2(3H)-イミン (200 mg, 0.787 mmol) のジクロロメタン溶液 (6 ml) に、0℃にて2-(クロロスルホニル)安息香酸メチル (203 mg, 0.86

5 mmol)、ジイソプロピルエチルアミン (0.27 ml, 1.57 mmol) と触媒量の4-ジメチルアミノピリジンを加え、室温にて1時間攪拌した。反応後、0℃まで冷却し、飽和食塩水を加え、酢酸エチルにて抽出した。この有機層を2 M塩酸水溶液、飽和食塩水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順で洗浄してから、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=7/3で溶出) で精製することにより、表題化合物 (218 mg, 61.2%) を得た。; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 8.10–8.18 (m, 1H), 7.80–7.92 (m, 3H), 7.30–7.62 (m, 6H), 7.26–7.34 (m, 1H), 6.24 (br, 1H), 5.50 (s, 2H), 3.91 (s, 3H), 2.06 (br, 3H). LC/MS ($\text{M}+1$, 保持時間): 453.0, 4.39分

【0080】

(b) 2-({[(2Z)-5-メチル-3-(1-ナフチルメチル)-1,3-チアゾール-2 (3H)-イリデン] アミノ } スルホニル) 安息香酸の合成
メチル 2-({[(2Z)-5-メチル-3-(1-ナフチルメチル)-1,3-チアゾール-2 (3H)-イリデン] アミノ } スルホニル) ベンゾアート (180 mg, 0.331 mmol) をテトラヒドロフラン (5 ml) とメタノール (5 ml) に溶解させ、これに室温にて2 M水酸化ナトリウム水溶液 (2 ml) を加えた後、1時間還流した。反応後、これを0℃に冷却し、2 M塩酸水と飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えて溶液のpHを5前後とし、酢酸エチルにて抽出した。この有機層を飽和食塩水で洗浄してから、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去することにより、表題化合物 (141 mg, 80.8%) を得た。; $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) 7.70–8.00 (m, 4H), 7.40–7.70 (m, 5H), 7.20–7.35 (m, 2H), 6.96 (d, 1H, $J=1.5\text{ Hz}$), 5.55 (s, 2H), 2.12 (s, 3H). LC/MS ($\text{M}+1$, 保持時間): 439.0, 4.13分

【0081】

実施例2

(a) tert-ブチル 2- ({ [(2Z) -5-メチル-3- (1-ナフチルメチル) -1, 3-チアゾール-2 (3H) -イリデン] アミノ } カルボニル) ベンゾアートの合成

5-メチル-3- (1-ナフチルメチル) -1, 3-チアゾール-2 (3H) -イミン (139 mg, 0.546 mmol) と 2- (tert-ブトキシカルボニル) 安息香酸 (133 mg, 0.600 mmol) のN, N-ジメチルホルムアミド (7 ml) 溶液中に、1-エチル-3- (3'-ジメチルアミノプロピル) カルボジイミド・一塩酸塩 (126 mg, 0.658 mmol)、ヒドロキシベンゾトリアゾール (88.9 mg, 0.658 mmol) およびトリエチルアミン (0.15 ml, 1.08 mmol) を加え、30℃にて1時間攪拌した。次に、反応液を水に注ぎ、これを酢酸エチルで抽出した。有機層を水、飽和食塩水で洗浄してから、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=8/2で溶出) で精製し、得られた固体をジエチルエーテル/ヘキサンにて洗浄することにより、表題化合物 (143 mg, 57.1%) を得た。; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO- d_6) 8.22 (m, 1H), 7.90-7.99 (m, 2H), 7.79-7.85 (m, 1H), 7.40-7.58 (m, 6H), 7.28 (d, 1H, $J=7.2\text{ Hz}$), 5.88 (s, 2H), 2.24 (s, 3H), 1.43 (s, 9H). LC/MS ($M+1$, 保持時間): 459.4, 4.25分

【0082】

(b) 2- ({ [(2Z) -5-メチル-3- (1-ナフチルメチル) -1, 3-チアゾール-2 (3H) -イリデン] アミノ } カルボニル) 安息香酸の合成
tert-ブチル 2- ({ [(2Z) -5-メチル-3- (1-ナフチルメチル) -1, 3-チアゾール-2 (3H) -イリデン] アミノ } カルボニル) ベンゾアート (131 mg, 0.286 mmol) の酢酸 (5 ml) 溶液に4M塩酸/1, 4-ジオキサン (2.0 ml, 8.00 mmol) を加え、50℃にて2時間攪拌した。反応後、溶媒を減圧留去して得られた残渣にジエチルエーテルを加え、生じた固体を濾取することにより、表題化合物 (75.5 mg, 65.

6%)を得た。; $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) 8.15-8.25 (m, 1 H), 7.85-8.05 (m, 3 H), 7.45-7.60 (m, 6 H), 7.38 (d, 1 H, $J=7.2\text{ Hz}$), 7.10 (br, 1 H), 2.21 (br s, 3 H). LC/MS ($M+1$, 保持時間): 403.4, 4.05分

【0083】

実施例3

(a) メチル 2- ({ [(2Z) -5-メチル-3- (1-ナフチルメチル) -1, 3-チアゾール-2 (3H) -イリデン] アミノ } メチル) ベンゾアートの合成

参考例2の方法に準じて、5-メチル-3- (1-ナフチルメチル) -1, 3-チアゾール-2 (3H) -イミンと2- (ブロモメチル) 安息香酸メチルとの反応を行ない、表題化合物を合成した。; LC/MS ($M+1$, 保持時間): 403.1, 3.76分

【0084】

(b) 2- ({ [(2Z) -5-メチル-3- (1-ナフチルメチル) -1, 3-チアゾール-2 (3H) -イリデン] アミノ } メチル) 安息香酸の合成

実施例1 (b) の方法に準じて、メチル 2- ({ [(2Z) -5-メチル-3- (1-ナフチルメチル) -1, 3-チアゾール-2 (3H) -イリデン] アミノ } メチル) ベンゾアートの加水分解反応を行ない、表題化合物を合成した。; LC/MS ($M+1$, 保持時間): 389.4, 3.49分

【0085】

参考例4

2, 2, 2-トリフルオロ-N- (4-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル) アセトアミドの合成

参考例1の方法に準じて、2-アミノ-5-メチルチアゾールとトリフルオロ酢酸無水物との反応を行ない、表題化合物を合成した。; LC/MS ($M+1$, 保持時間): 210.7, 2.89分

【0086】

参考例5

2, 2, 2-トリフルオロ-N- [(2Z)-4-メチル-3-(1-ナフチルメチル)-1, 3-チアゾール-2(3H)-イリデン] アセトアミドの合成

参考例2の方法に準じて、2, 2, 2-トリフルオロ-N-(4-メチル-1, 3-チアゾール-2-イル) アセトアミドと1-(クロロメチル)-ナフタレンとの反応を行ない、表題化合物を合成した。; LC/MS (M+1, 保持時間): 351. 3, 4. 15分

【0087】

参考例6

4-メチル-3-(1-ナフチルメチル)-1, 3-チアゾール-2(3H)-イミンの合成

参考例3の方法に準じて、2, 2, 2-トリフルオロ-N- [(2Z)-4-メチル-3-(1-ナフチルメチル)-1, 3-チアゾール-2(3H)-イリデン] アセトアミドの加水分解反応を行ない、表題化合物を合成した。; LC/MS (M+1, 保持時間): 255. 2, 2. 37分

【0088】

実施例4

(a) メチル 2-({ [(2Z)-4-メチル-3-(1-ナフチルメチル)-1, 3-チアゾール-2(3H)-イリデン] アミノ } スルホニル) ベンゾアートの合成

参考例1(a)の方法に準じて、4-メチル-3-(1-ナフチルメチル)-1, 3-チアゾール-2(3H)-イミンと2-(クロロスルホニル) 安息香酸メチルとの反応を行ない、表題化合物を合成した。; LC/MS (M+1, 保持時間): 453. 0, 2. 97分

【0089】

(b) 2-({ [(2Z)-4-メチル-3-(1-ナフチルメチル)-1, 3-チアゾール-2(3H)-イリデン] アミノ } スルホニル) 安息香酸の合成

参考例1(b)の方法に準じて、メチル 2-({ [(2Z)-4-メチル-3-(1-ナフチルメチル)-1, 3-チアゾール-2(3H)-イリデン] アミノ } スルホニル) ベンゾアートの加水分解反応を行ない、表題化合物を合成し

た。; $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) 8.08-8.20 (m, 1H), 7.96-8.01 (m, 1H), 7.87 (d, 1H, $J=7.7\text{ Hz}$), 7.74 (d, 1H, $J=7.7\text{ Hz}$), 7.36-7.63 (m, 6H), 6.74 (s, 1H), 6.61 (d, 1H, $J=7.7\text{ Hz}$), 2.05 (s, 3H). LC/MS ($M+1$, 保持時間): 439.0, 3.89分

【0090】

参考例7

N-(5-エチル-1, 3-チアゾール-2-イル)-2, 2, 2-トリフルオロアセトアミドの合成

ブチルアルデヒド (2.40 g, 33.3 mmol) の酢酸溶液 (30 ml) に、室温にて臭素 (1.71 ml, 33.3 mmol) を滴下した。室温にて2時間攪拌後、この反応溶液にチオウレア (2.78 g, 36.6 mmol) を加えてさらに2時間還流した。反応後、沈殿物をろ過し、濾液の溶媒を減圧留去した。得られた残渣をクロロホルムに溶解した後、これを飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄してから、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去することにより、2-アミノ-5-エチルチアゾールを含む液状物質を3.15 g 得た。さらに、参考例1の方法に準じて、上記の工程で得られた残渣とトリフルオロ酢酸無水物との反応を行ない、表題化合物を合成した。; LC/MS ($M+1$, 保持時間): 225.2, 3.35分

【0091】

参考例8

N-[(2Z)-5-エチル-3-(1-ナフチルメチル)-1, 3-チアゾール-2(3H)-イリデン]-2, 2, 2-トリフルオロアセトアミドの合成

参考例2の方法に準じて、N-(5-エチル-1, 3-チアゾール-2-イル)-2, 2, 2-トリフルオロアセトアミドと1-(クロロメチル)-ナフタレンとの反応を行ない、表題化合物を合成した。; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 8.05-8.13 (m, 1H), 7.85-7.95 (m, 2H), 7.45-7.58 (m, 4H), 6.61 (br, 1H), 5.82 (s, 2H), 2.53-2.62 (m, 2H), 1.17 (d, 1H, $J=7.5\text{ Hz}$). LC/M

S (M+1, 保持時間): 365.3, 4.75分

【0092】

参考例9

5-エチル-3-(1-ナフチルメチル)-1,3-チアゾール-2(3H)-イミンの合成

参考例3の方法に準じて、N-[(2Z)-5-エチル-3-(1-ナフチルメチル)-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]-2,2,2-トリフルオロアセトアミドの加水分解反応を行ない、表題化合物を合成した。; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) 8.05-8.10 (m, 1H), 7.80-7.90 (m, 2H), 7.37-7.60 (m, 4H), 5.88 (br, 1H), 5.27 (s, 2H), 2.29 (dq, 2H, J=1.1, 7.3 Hz), 1.19 (d, 1H, J=7.3 Hz). LC/MS (M+1, 保持時間): 269.2, 3.05分

【0093】

実施例5

(a) メチル 2-({ [(2Z)-5-エチル-3-(1-ナフチルメチル)-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン] アミノ } スルホニル) ベンゾアートの合成

実施例1(a)の方法に準じて、5-エチル-3-(1-ナフチルメチル)-1,3-チアゾール-2(3H)-イミンと2-(クロロスルホニル)安息香酸メチルとの反応を行ない、表題化合物を合成した。; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) 8.11-8.18 (m, 1H), 7.83-7.92 (m, 3H), 7.27-7.60 (m, 7H), 6.26 (br, 1H), 5.51 (s, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.39-2.48 (m, 2H), 1.10 (d, 1H, J=7.4 Hz). LC/MS (M+1, 保持時間): 467.3, 4.37分

【0094】

(b) 2-({ [(2Z)-5-エチル-3-(1-ナフチルメチル)-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン] アミノ } スルホニル) 安息香酸の合成

実施例1 (b)の方法に準じて、メチル 2- ({ [(2Z)-5-エチル-3-(1-ナフチルメチル)-1, 3-チアゾール-2 (3H)-イリデン] アミノ } スルホニル) ベンゾアートの加水分解反応を行ない、表題化合物を合成した。; LC/MS (M+1, 保持時間): 453.0, 4.04分

【0095】

実施例6

(a) tert-ブチル 2- ({ [(2Z)-5-エチル-3-(1-ナフチルメチル)-1, 3-チアゾール-2 (3H)-イリデン] アミノ } カルボニル) ベンゾアートの合成

実施例2 (a)の方法に準じて、5-エチル-3-(1-ナフチルメチル)-1, 3-チアゾール-2 (3H)-イミンと2-(tert-ブトキシカルボニル)安息香酸との縮合反応を行ない、表題化合物を合成した。; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) 8.05-8.09 (m, 1H), 7.94-7.99 (m, 1H), 7.86-7.94 (m, 2H), 7.60-7.67 (m, 1H), 7.30-7.55 (m, 6H), 6.46 (brs, 1H), 5.80 (s, 2H), 2.55 (m, 2H), 1.55 (s, 9H), 1.73 (t, 3H, J=7.5 Hz). LC/MS (M+1, 保持時間): 473.1, 4.98分

【0096】

(b) 2- ({ [(2Z)-5-エチル-3-(1-ナフチルメチル)-1, 3-チアゾール-2 (3H)-イリデン] アミノ } カルボニル) 安息香酸の合成

実施例2 (b)の方法に準じて、tert-ブチル 2- ({ [(2Z)-5-エチル-3-(1-ナフチルメチル)-1, 3-チアゾール-2 (3H)-イリデン] アミノ } カルボニル) ベンゾアートのtert-ブチル基を除去し、表題化合物を合成した。; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) 8.18 (d, 1H, J=7.7 Hz), 8.03 (br, 1H), 7.80-7.95 (m, 4H), 7.40-7.67 (m, 7H), 6.56 (s, 1H), 6.20 (s, 2H), 2.58 (q, 2H, J=7.2 Hz), 1.75 (t, 3H, J=7.2 Hz).

【0097】

参考例 10

2, 2, 2-トリフルオロ-N-[(2Z)-5-イソプロピル-3-(1-ナフチルメチル)-1, 3-チアゾール-2(3H)-イリデン] アセトアミドの合成

参考例 7 および 8 の方法に準じて表題化合物を合成した。即ち、参考例 7 の方法に準じて、イソバレルアルデヒドと臭素およびチオウレアとの反応を行ない、4-イソプロピル-2-トリフルオロアセチルアミノチアゾールを合成した。さらに参考例 8 の方法に準じて、上記化合物と 1-(クロロメチル)-ナフタレンとの反応を行ない、表題化合物を合成した。; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 8.11-8.18 (m, 1H), 7.85-7.95 (m, 2H), 7.45-7.58 (m, 4H), 6.61 (br, 1H), 5.82 (s, 2H), 2.85-2.95 (m, 1H), 1.19 (d, 1H, $J=7.0\text{ Hz}$). LC/MS ($M+1$, 保持時間): 379.0, 4.91 分

【0098】

参考例 11

5-イソプロピル-3-(1-ナフチルメチル)-1, 3-チアゾール-2(3H)-イミンの合成

参考例 3 の方法に準じて、2, 2, 2-トリフルオロ-N-[(2Z)-5-イソプロピル-3-(1-ナフチルメチル)-1, 3-チアゾール-2(3H)-イリデン] アセトアミドの加水分解反応を行ない、表題化合物を合成した。; LC/MS ($M+1$, 保持時間): 283.2, 1.66 分

【0099】

実施例 7

(a) メチル 2-({[(2Z)-5-イソプロピル-3-(1-ナフチルメチル)-1, 3-チアゾール-2(3H)-イリデン] アミノ } スルホニル) ベンゾアートの合成

実施例 1 (a) の方法に準じて、5-イソプロピル-3-(1-ナフチルメチル)-1, 3-チアゾール-2(3H)-イミンと 2-(クロルスルホニル) 安息香酸メチルとの反応を行ない、表題化合物を合成した。; $^1\text{H-NMR}$ (CD

C13) 8.11-8.16 (m, 1H), 7.84-7.93 (m, 3H), 7.28-7.60 (m, 7H), 6.26 (d, 1H, $J=1.1$ Hz), 5.51 (s, 2H), 3.88 (s, 3H), 2.71-2.82 (m, 1H), 1.12 (d, 1H, $J=6.8$ Hz).

【0100】

(b) 2-({[(2Z)-5-イソプロピル-3-(1-ナフチルメチル)-1, 3-チアゾール-2 (3H)-イリデン] アミノ} スルホニル) 安息香酸の合成

実施例 1 (b) の方法に準じて、メチル 2-({[(2Z)-5-イソプロピル-3-(1-ナフチルメチル)-1, 3-チアゾール-2 (3H)-イリデン] アミノ} スルホニル) ベンゾアートの加水分解反応を行ない、表題化合物を合成した。; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) 8.17-8.22 (m, 1H), 7.96-8.01 (m, 1H), 7.81-7.90 (m, 3H), 7.61-7.68 (m, 2H), 7.35-7.55 (m, 4H), 6.24 (d, 1H, $J=1.1$ Hz), 5.46 (s, 2H), 2.69-2.80 (m, 1H), 1.09 (d, 1H, $J=6.8$ Hz). LC/MS ($M+1$, 保持時間): 467.3, 4.17分

【0101】

参考例 12

2-(4-ヒドロキシブチル)-1H-イソインドール-1, 3 (2H)-ジオンの合成

4-アミノ-1-ブタノール (2.00 g, 22.4 mmol) のトルエン (100 ml) 溶液に無水フタル酸 (3.30 g, 22.4 mmol) を加え、3時間還流した。反応後、飽和食塩水を加え、酢酸エチルにて抽出した。この有機層を2M塩酸水溶液、飽和食塩水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順で洗浄してから、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=4/6で溶出) で精製することにより、表題化合物 (2.00 g, 40.7%) を得た。; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) 7.80-7.88 (m, 2H), 7.6

9-7.76 (m, 2H), 3.66-3.78 (m, 4H), 1.57-1.84 (m, 4H). LC/MS (M+1, 保持時間): 220.2, 2.59分

【0102】

参考例13

4-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)ブタナールの合成

塩化オキザリル (1.59 ml, 18.2 mmol) のジクロロメタン溶液 (5 ml) に、-78℃にてジメチルスルホキシド (2.59 ml, 36.5 mmol) のジクロロメタン溶液 (5 ml) を滴下し、続いて、2-(4-ヒドロキシブチル)-1H-イソインドール-1,3-(2H)-ジオン (2.00 g, 9.12 mmol) のジクロロメタン溶液 (10 ml) を滴下した。20分間攪拌後、トリエチルアミン (5.1 ml, 36.5 mmol) のジクロロメタン溶液 (10 ml) を加え、反応温度を0℃まで上昇させ、さらに30分間攪拌した。反応後、飽和食塩水を加え、酢酸エチルにて抽出した。この有機層を水、飽和食塩水で洗浄してから、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去することにより、表題化合物 (1.94 g, 97.9%) を得た。; ¹H-NMR (CDCl₃) 9.78 (br s, 1H) 7.80-7.89 (m, 2H), 7.70-7.76 (m, 2H), 3.75 (t, 1H, J=6.8 Hz), 2.55 (t, 1H, J=6.8 Hz), 2.02 (tt, 2H, J=6.8, 6.8 Hz).

【0103】

参考例14

2-ブロモ-4-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)ブタナールの合成

4-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル)ブタナール (873 mg, 4.02 mmol) のアセトニトリル溶液 (5 ml) に、5,5-ジプロモバルビツール酸 (689 mg, 2.41 mmol) を加えた後、2時間還流した。反応後、これに水を加えた後、酢酸エチルにて抽出した。この有機層を飽和食塩水で洗浄してから、無水硫酸ナトリウムにて乾燥し

た。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン／酢酸エチル＝1／1で溶出）で精製することにより、表題化合物（1.16 g、97. %）を得た。; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 9.48 (s, 1 H), 7.80–7.89 (m, 2 H), 7.70–7.77 (m, 2 H), 4.32–4.39 (m, 1 H), 3.82–3.95 (m, 2 H), 2.50–2.62 (m, 1 H), 2.21–2.30 (m, 1 H)。

【0104】

参考例15

2- [2- (2-アミノ-1, 3-チアゾール-5-イル) エチル] -1 H-イソインドール-1, 3 (2 H) -ジオンの合成

2-ブロモ-4- (1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2 H-イソインドール-2-イル) ブタナール (2.00 g、6.75 mmol) の酢酸溶液 (30 ml) に、チオウレア (617 mg, 8.10 mmol) を加えた後、1時間還流した。反応後、溶媒を減圧留去し、これにクロロホルムと炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、さらにクロロホルムにて抽出作業を行った。この有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄してから、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去することにより、表題化合物（黄色固体、1.38 g, 74.7 %）を得た。; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 7.80–8.00 (m, 2 H), 7.26–7.76 (m, 2 H), 6.76 (s, 1 H), 4.93 (br, 2 H), 3.89 (t, 2 H, $J=7.2\text{ Hz}$), 3.06 (t, 2 H, $J=7.2\text{ Hz}$)。LC/MS ($M+1$, 保持時間): 274.3, 2.53分

【0105】

参考例16

tert-ブチル [2- (2-アミノ-1, 3-チアゾール-5-イル) エチル] カルバメートの合成

2- [2- (2-アミノ-1, 3-チアゾール-5-イル) エチル] -1 H-イソインドール-1, 3 (2 H) -ジオン (748 mg, 2.74 mmol) のエタノール (35 ml) とメタノール (5 ml) の混合溶液に、ヒドラジン-水

和物 (0.34 ml, 6.84 mmol) を加え、120℃にて2時間攪拌した。続いてヒドラジン-水和物 (0.15 ml, 3.03 mmol) を加え、さらに120℃にて2時間攪拌すると白色の沈殿が生成した。反応後、0℃まで冷却し、沈殿物を濾取し、濾過液の溶媒を減圧留去した。得られた残渣をN,N-ジメチルホルムアミド (10 ml)、テトラヒドロフラン溶液 (10 ml) と水 (5 ml) の混合溶媒に溶解し、これに室温にて炭酸ジ-tert-ブチル (89.5 mg, 0.410 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (10 ml) を滴下し、60℃にて2時間攪拌した。反応後、テトラヒドロフランを減圧留去し、飽和食塩水を加え、酢酸エチルにて抽出した。これを飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=20/1で溶出) で精製することにより、表題化合物 (613 mg, 二工程92.1%) を得た。; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 6.76 (s, 1H), 5.02 (br, 2H), 4.81 (br, 1H), 3.30 (dd, 1H, $J=6.5$, 6.5 Hz), 2.82 (t, 1H, $J=6.5$ Hz). LC/MS ($M+1$, 保持時間): 244.3, 2.78分

【0106】

参考例17

tert-ブチル (2- {2- [(トリフルオロアセチル) アミノ] -1, 3-チアゾール-5-イル} エチル) カルバメートの合成

参考例1の方法に準じて、tert-ブチル [2- (2-アミノ-1, 3-チアゾール-5-イル) エチル] カルバメートとトリフルオロ酢酸無水物との反応を行ない、表題化合物を合成した。; $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) 13.84 (m, 1H), 7.38 (s, 1H), 7.00 (t, 1H, $J=6.3$ Hz), 3.14 (dd, 2H, $J=6.3$, 6.3 Hz), 2.79 (t, 2H, $J=6.3$ Hz). LC/MS ($M+1$, 保持時間): 340.1, 3.12分

【0107】

参考例18

tert-ブチル (2- { (2Z) -3- (1-ナフチルメチル) -2- [(

トリフルオロアセチル) イミノ] - 2, 3-ジヒドロ-1, 3-チアゾール-5-イル} エチル) カルバメートの合成

参考例2の方法に準じて、tert-ブチル {2-[2-[(トリフルオロアセチル) アミノ] - 1, 3-チアゾール-5-イル} エチル) カルバメートと1-(クロロメチル) -ナフタレンとの反応を行ない、表題化合物を合成した。
; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 8.05-8.10 (m, 1H), 7.83-7.95 (m, 2H), 7.50-7.58 (m, 4H), 6.70 (s, 1H), 5.81 (s, 1H), 4.64 (br, 1H), 3.25 (dd, 2H, $J=6.5$, 6.5 Hz), 2.74 (t, 2H, $J=6.5$ Hz). LC/MS ($M+1$, 保持時間): 480.1, 4.30分

【0108】

参考例19

tert-ブチル {2-[2-イミノ-3-(1-ナフチルメチル) - 2, 3-ジヒドロ-1, 3-チアゾール-5-イル} エチル} カルバメートの合成

参考例3の方法に準じて、tert-ブチル {2-[(2Z) - 3-(1-ナフチルメチル) - 2-[(トリフルオロアセチル) イミノ] - 2, 3-ジヒドロ-1, 3-チアゾール-5-イル} エチル) カルバメートの加水分解反応を行ない、表題化合物を合成した。; LC/MS ($M+1$, 保持時間): 384.1, 3.64分

【0109】

実施例8

(a) メチル 2-({ [(2Z) - 5-{2-[(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] エチル} - 3-(1-ナフチルメチル) - 1, 3-チアゾール-2 (3H) -イリデン] アミノ} スルホニル) ベンゾアートの合成

実施例1(a)の方法に準じて、tert-ブチル {2-[2-イミノ-3-(1-ナフチルメチル) - 2, 3-ジヒドロ-1, 3-チアゾール-5-イル} エチル} カルバメートと2-(クロロスルホニル) 安息香酸メチルとの反応を行ない、表題化合物を合成した。; $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) 7.84-8.01 (m, 4H), 7.38-7.73 (m, 5H), 7.22-7.34 (m

, 2H), 7.09 (s, 1H), 6.96 (t, 1H, J=6.4 Hz), 3.68 (s, 3H), 3.01-3.10 (m, 2H), 2.64 (t, 2H, J=6.4 Hz). LC/MS (M+1, 保持時間): 582.1, 4.85分

【0110】

(b) 2-({[(2Z)-5-{2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]エチル}-3-(1-ナフチルメチル)-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]アミノ}スルホニル)安息香酸の合成

実施例1(b)の方法に準じて、メチル 2-({[(2Z)-5-{2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]エチル}-3-(1-ナフチルメチル)-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]アミノ}スルホニル)ベンゾアートの加水分解反応を行ない、表題化合物を合成した。; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) 7.80-8.05 (m, 4H), 7.25-7.62 (m, 7H), 7.02 (s, 1H), 6.95 (br, 1H), 5.57 (s, 2H), 3.04 (br, 2H), 2.61 (br, 2H). LC/MS (M+1, 保持時間): 467.3, 4.17分

【0111】

(c) メチル 2-({[(2Z)-5-(2-アミノエチル)-3-(1-ナフチルメチル)-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]アミノ}スルホニル)ベンゾアート トリフルオロ酢酸塩の合成

メチル 2-({[(2Z)-5-{2-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]エチル}-3-(1-ナフチルメチル)-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]アミノ}スルホニル)ベンゾアート (295mg, 0.508mmol) のジクロロメタン (8ml) 溶液にトリフルオロ酢酸 (4ml) を加え、室温にて終夜攪拌した。反応後、溶媒を減圧留去することにより、表題化合物 (298mg, 定量的) を得た。; LC/MS (M+1, 保持時間): 482.1, 3.23分

【0112】

(d) メチル 2-({[(2Z)-5-{2-[(エトキシカルボニル)アミノ]エチル}-3-(1-ナフチルメチル)-1,3-チアゾール-2(3H)

ーイリデン] アミノ} スルホニル) ベンゾアートの合成

メチル 2- ({ [(2Z) - 5- (2-アミノエチル) - 3- (1-ナフチルメチル) - 1, 3-チアゾール-2 (3H) -イリデン] アミノ} スルホニル) ベンゾアート トリフルオロ酢酸塩 (148 mg, 0.243 mmol) のジクロロメタン溶液 (4 ml) に、0℃にてクロロギ酸エチル (0.028 ml, 0.291 mmol)、トリエチルアミン (0.101 ml, 0.729 mmol) を加え、室温にて1時間攪拌した。反応後、0℃まで冷却し、飽和食塩水を加え、酢酸エチルにて抽出した。この有機層を2M塩酸水溶液、飽和食塩水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順で洗浄してから、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル=5/5で溶出) で精製することにより、表題化合物 (58.9 mg, 43.8%) を得た。; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 8.10-8.15 (m, 1H), 7.80-7.88 (m, 3H), 7.24-7.62 (m, 7H), 6.37 (s, 1H), 5.50 (s, 2H), 4.90 (br, 1H), 4.01 (q, 2H, $J=7.2\text{ Hz}$), 3.88 (s, 3H), 3.24 (q, 2H, $J=6.6\text{ Hz}$), 2.61 (t, 2H, $J=6.6\text{ Hz}$), 1.17 (t, 3H, $J=7.2\text{ Hz}$)。LC/MS ($M+1$, 保持時間): 554.1, 3.58分

【0113】

(e) 2- ({ [(2Z) - 5- {2- [(エトキシカルボニル) アミノ] エチル} - 3- (1-ナフチルメチル) - 1, 3-チアゾール-2 (3H) -イリデン] アミノ} スルホニル) 安息香酸の合成

実施例1 (b) の方法に準じて、メチル 2- ({ [(2Z) - 5- {2- [(エトキシカルボニル) アミノ] エチル} - 3- (1-ナフチルメチル) - 1, 3-チアゾール-2 (3H) -イリデン] アミノ} スルホニル) ベンゾアートの加水分解反応を行ない、表題化合物を合成した。; LC/MS ($M+1$, 保持時間): 540.1, 3.85分

【0114】

(f) メチル 2- ({ [(2Z) - 3- (1-ナフチルメチル) - 5- {2-

[(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルカルボニル) アミノ] エチル} -1, 3-チアゾール-2 (3H) -イリデン] アミノ} スルホニル) ベンゾアートの合成

実施例 2 (a) の方法に準じて、メチル 2- ({ [(2Z) -5- (2-アミノエチル) -3- (1-ナフチルメチル) -1, 3-チアゾール-2 (3H) -イリデン] アミノ} スルホニル) ベンゾアート トリフルオロ酢酸塩とテトラヒドロピラン-4-イル-カルボン酸との縮合反応を行ない、表題化合物を合成した。; LC/MS (M+1, 保持時間) : 594.4, 3.80分

【0115】

(g) 2- ({ [(2Z) -3- (1-ナフチルメチル) -5- {2- [(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルカルボニル) アミノ] エチル} -1, 3-チアゾール-2 (3H) -イリデン] アミノ} スルホニル) 安息香酸の合成

実施例 1 (b) の方法に準じて、メチル 2- ({ [(2Z) -3- (1-ナフチルメチル) -5- {2- [(テトラヒドロ-2H-ピラン-4-イルカルボニル) アミノ] エチル} -1, 3-チアゾール-2 (3H) -イリデン] アミノ} スルホニル) ベンゾアートの加水分解反応を行ない、表題化合物を合成した。
; ¹H-NMR (DMSO-d₆) 13.20 (b r s, 1H), 7.84-8.03 (m, 4H), 7.25-7.68 (m, 7H), 7.02 (s, 1H), 5.56 (s, 2H), 3.72-3.80 (m, 2H), 3.10-3.24 (m, 6H), 2.65 (b r, 2H), 2.19 (b r, 1H), 1.35-1.50 (m, 4H). LC/MS (M+1, 保持時間) : 580.1, 3.06分

【0116】

(h) メチル 2- ({ [(2Z) -5- [2- (イソニコチノイルアミノ) エチル] -3- (1-ナフチルメチル) -1, 3-チアゾール-2 (3H) -イリデン] アミノ} スルホニル) ベンゾアートの合成

実施例 2 (a) の方法に準じて、メチル 2- ({ [(2Z) -5- (2-アミノエチル) -3- (1-ナフチルメチル) -1, 3-チアゾール-2 (3H) -イリデン] アミノ} スルホニル) ベンゾアート トリフルオロ酢酸塩と4-ピ

コリン酸との縮合反応を行ない、表題化合物を合成した。; LC/MS (M+1, 保持時間): 587.2, 3.43分

【0117】

(i) 2-({[(2Z)-5-[2-(イソニコチノイルアミノ)エチル]-3-(1-ナフチルメチル)-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]アミノ}スルホニル)安息香酸の合成

実施例1(b)の方法に準じて、メチル 2-({[(2Z)-5-[2-(イソニコチノイルアミノ)エチル]-3-(1-ナフチルメチル)-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]アミノ}スルホニル)ベンゾアートの加水分解反応を行ない、表題化合物を合成した。; LC/MS (M+1, 保持時間): 573.1, 3.22分

【0118】

参考例20

2-[2-(1,3-ジオキソラン-2-イル)エチル]-1H-イソインドール-1,3(2H)-ジオンの合成

2-(2-プロモメチル)-1,3-ジオキソラン(90%, 2.00g, 11.1mmol)とフタルイミドカリウム塩(2.05g, 11.1mmol)のN,N-ジメチルホルムアミド(20ml)溶液を100℃にて1.5時間攪拌した。反応後、飽和食塩水を加え、酢酸エチルにて抽出した。この有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順で洗浄してから、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた固体をヘキサーン-ジエチルエーテル混合溶液にて洗浄することにより、表題化合物(2.06g, 75.7%)を得た。; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) 7.80-7.85 (m, 2H), 7.67-7.75 (m, 2H), 4.96 (t, 2H, J=4.4Hz), 3.78-4.00 (m, 6H), 2.08 (dt, 2H, J=4.4, 6.9Hz) . .

【0119】

参考例21

3-(1,3-ジオキソ-1,3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル

) プロパナールの合成

2- [2- (1, 3-ジオキソラン-2-イル) エチル] -1H-イソインドール-1, 3 (2H) -ジオン (728 mg, 2.94 mmol) をテトラヒドロフラン (12 ml) と酢酸 (4 ml) の混合溶媒に溶解させ、これに室温にて 2M 塩酸水 (5 ml) を加えた後、50℃にて 2 時間攪拌した。反応後、これを酢酸エチルにて抽出し、この有機層を水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順で洗浄してから、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去し、得られた固体をヘキサン-ジエチルエーテル混合溶媒にて洗浄することにより、表題化合物 (546 mg, 91.4%) を得た。; $^1\text{H-NMR}$ ($\text{DMSO}-d_6$) 9.65 (br, 1H), 7.80-7.88 (m, 4H), 3.84 (t, 2H, $J=4.4\text{ Hz}$), 2.79 (dt, 2H, $J=1.5, 6.9\text{ Hz}$) .

【0120】

参考例 22

2- [(2-アミノ-1, 3-チアゾール-5-イル) メチル] -1H-イソインドール-1, 3 (2H) -ジオンの合成

3- (1, 3-ジオキソ-1, 3-ジヒドロ-2H-イソインドール-2-イル) プロパナール (866 mg, 4.36 mmol) の酢酸溶液 (30 ml) に、室温にて臭素 (0.22 ml, 4.29 mmol) を滴下した。室温にて 2 時間攪拌後、反応溶液が褐色から無色に変化した。この反応溶液にチオウレア (373 mg, 4.90 mmol) を加えて 2 時間還流した。反応後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をメタノール-ジエチルエーテルにて洗浄することにより、乾燥した。溶媒を減圧留去することにより、表題化合物 (616 mg, 55.8%) を得た。; LC/MS ($M+1$, 保持時間): 260.0, 3.76 分

【0121】

参考例 23

tert-ブチル [(2-アミノ-1, 3-チアゾール-5-イル) メチル] カルバメートの合成

参考例 16 の方法に準じて、2- [(2-アミノ-1, 3-チアゾール-5-

イル) メチル] -1H-イソインドール-1, 3 (2H) -ジオンのフタロイル保護基を除去し、得られたアミンを *tert*-ブチルカルボニル基にて保護し、表題化合物を合成した。; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 6.89 (brs, 1H), 4.84 (brs, 1H), 4.28 (d, 2H, $J=5.5\text{ Hz}$), 1.46 (s, 9H) .

【0122】

参考例 24

tert-ブチル ({2- [(トリフルオロアセチル) アミノ] -1, 3-チアゾール-5-イル} メチル) カルバメートの合成

参考例 1 の方法に準じて、*tert*-ブチル [(2-アミノ-1, 3-チアゾール-5-イル) メチル] カルバメートとトリフルオロ酢酸無水物との反応を行ない、表題化合物を合成した。; LC/MS ($M+1$, 保持時間) : 326.1, 3.17分

【0123】

参考例 25

tert-ブチル ({ (2Z) -3- (1-ナフチルメチル) -2- [(トリフルオロアセチル) イミノ] -2, 3-ジヒドロ-1, 3-チアゾール-5-イル} メチル) カルバメートの合成

参考例 2 の方法に準じて、*tert*-ブチル ({2- [(トリフルオロアセチル) アミノ] -1, 3-チアゾール-5-イル} メチル) カルバメートと 1- (クロロメチル) -ナフタレンとの反応を行ない、表題化合物を合成した。; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 8.06 (br, 1H), 7.80-7.96 (m, 2H), 7.45-7.58 (m, 4H), 6.82 (s, 1H), 5.82 (s, 2H), 4.87 (br, 1H), 4.18 (br, 2H), 1.39 (s, 9H) . LC/MS ($M+1$, 保持時間) : 466.1, 4.72分

【0124】

参考例 26

tert-ブチル { [2-イミノ-3- (1-ナフチルメチル) -2, 3-ジヒドロ-1, 3-チアゾール-5-イル] メチル} カルバメートの合成

参考例3の方法に準じて、tert-ブチル ((2Z)-3-(1-ナフチルメチル)-2-[(トリフルオロアセチル)イミノ]-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-5-イル)メチル)カルバメートの加水分解反応を行ない、表題化合物を合成した。; LC/MS (M+1, 保持時間): 370.1, 3.19分

【0125】

実施例9

(a) メチル 2-(((2Z)-5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル)-3-(1-ナフチルメチル)-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]アミノ)スルホニル)ベンゾアートの合成

実施例1(a)の方法に準じて、tert-ブチル { [2-イミノ-3-(1-ナフチルメチル)-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-5-イル]メチル}カルバメートと2-(クロロスルホニル)安息香酸メチルとの反応を行ない、表題化合物を合成した。; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 8.14-8.17 (m, 1H), 7.83-7.90 (m, 3H), 7.37-7.63 (m, 6H), 7.23-7.30 (m, 1H), 6.46 (brs, 1H), 5.50 (s, 2H), 4.82 (brs, 1H), 4.04 (br, 2H), 3.89 (s, 3H), 1.37 (s, 9H).

【0126】

(b) 2-(((2Z)-5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル)-3-(1-ナフチルメチル)-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]アミノ)スルホニル)安息香酸の合成

実施例1(b)の方法に準じて、メチル 2-(((2Z)-5-[(tert-ブトキシカルボニル)アミノ]メチル)-3-(1-ナフチルメチル)-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]アミノ)スルホニル)ベンゾアートの加水分解反応を行ない、表題化合物を合成した。; $^1\text{H-NMR}$ (DMSO-d_6) 13.25 (brs, 1H), 7.78-8.02 (m, 4H), 7.25-7.70 (m, 7H), 7.08 (s, 1H), 5.57 (s, 2H), 3.97 (br, 2H), 1.34 (s, 9H). LC/MS (M+1, 保持

時間) : 554.1, 4.08分

【0127】

(c) メチル 2- ({ [(2Z) -5- (アミノメチル) -3- (1-ナフチルメチル) -1, 3-チアゾール-2 (3H) -イリデン] アミノ } スルホニル) ベンゾアートの合成

メチル 2- ({ [(2Z) -5- { [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] メチル } -3- (1-ナフチルメチル) -1, 3-チアゾール-2 (3H) -イリデン] アミノ } スルホニル) ベンゾアート (86.0mg, 0.151mmol) のジクロロメタン (3ml) 溶液にトリフルオロ酢酸 (1.5ml) を加え、室温にて終夜攪拌した。反応後、溶媒を減圧留去し、得られた残渣をクロロホルムに溶解した。この有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順で洗浄してから、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去することにより、表題化合物 (72.0mg, 82.0%) を得た。; LC/MS (M+1, 保持時間) : 468.1, 0.76分

【0128】

(d) メチル 2- ({ [(2Z) -3- (1-ナフチルメチル) -5- { [(ピリジン-4-イルメチル) (トリフルオロアセチル) アミノ] メチル } -1, 3-チアゾール-2 (3H) -イリデン] アミノ } スルホニル) ベンゾアートの合成

メチル 2- ({ [(2Z) -5- (アミノメチル) -3- (1-ナフチルメチル) -1, 3-チアゾール-2 (3H) -イリデン] アミノ } スルホニル) ベンゾアート (86.0mg, 0.151mmol) と4-ホルミルピリジン (18.0mg, 0.168mmol) の1, 2-ジクロロエタン (4ml) 溶液を室温にて1時間攪拌後、この溶液中に室温にてトリアセトキシ水素化ホウ素ナトリウム (51.2mg, 0.230mmol)、酢酸 (0.02ml) を加え、室温にて3時間攪拌した。反応液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を注ぎ、クロロホルムで抽出した。有機層を飽和食塩水で洗浄してから、無水硫酸ナトリウムで乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィ (クロロホルム/メタノール=30/1で溶出) で精製し、溶媒を減圧留

去して得られた残渣 (56.4 mg) をジクロロメタンに溶解した。この溶液にトリフルオロ酢酸無水物 (0.06 ml, 0.425 mmol)、トリエチルアミン (0.10 ml, 0.720 mmol) と触媒量の 4-ジメチルアミノピリジンを加え、室温にて 1 時間攪拌した。反応後、0℃まで冷却し、飽和食塩水を加え、酢酸エチルにて抽出した。この有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順で洗浄してから、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (ヘキサン/酢酸エチル = 5/5 で溶出) で精製することにより、表題化合物 (35.8 mg, 36.2%) を得た。; LC/MS (M+1, 保持時間): 655.2, 2.98 分

【0129】

(e) 2- ({ [(2Z) - 3- (1-ナフチルメチル) - 5- { [(ピリジン-4-イルメチル) アミノ] メチル} - 1, 3-チアゾール-2 (3H) -イリデン] アミノ} スルホニル) 安息香酸の合成

実施例 1 (b) の方法に準じて、メチル 2- ({ [(2Z) - 3- (1-ナフチルメチル) - 5- { [(ピリジン-4-イルメチル) (トリフルオロアセチル) アミノ] メチル} - 1, 3-チアゾール-2 (3H) -イリデン] アミノ} スルホニル) ベンゾアートの加水分解反応を行ない、表題化合物を合成した。; ¹H-NMR (DMSO-d₆) 8.43 (d, 2H, J = 5.3 Hz), 7.85-8.00 (m, 4H), 7.25-7.70 (m, 7H), 7.20 (d, 2H, J = 5.3 Hz), 7.07 (s, 1H), 5.57 (s, 2H), 3.50-3.66 (m, 4H). LC/MS (M+1, 保持時間): 545.1, 2.45 分

【0130】

参考例 27

t e r t -ブチル 4- (2-ヒドロキシエチル) ピペリジン-1-カルボキシラートの合成

4-ピペリジンエタノール (5.30 g, 41.0 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (80 ml) に、室温にて炭酸ジ-t e r t -ブチル (8.95 g, 4

1.0 mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (20 ml) を滴下し、終夜攪拌した。反応後、溶媒を減圧留去してから酢酸エチルに溶解させ、これを1M塩酸水、飽和食塩水、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (クロロホルム/メタノール=98/2で溶出) で精製することにより、表題化合物 (9.67 g, 定量的) を得た。; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 4.18 (br, 2H), 3.66–3.74 (m, 2H), 2.69 (br, 2H), 1.68 (br, 2H), 1.45–1.57 (m, 2H)。

【0131】

参考例28

tert-ブチル 4-(2-オキソエチル) ピペリジン-1-カルボキシラートの合成

参考例13の方法に準じて、tert-ブチル 4-(2-ヒドロキシエチル) ピペリジン-1-カルボキシラートの酸化を行ない、表題化合物を合成した。; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 9.78 (t, 1H, $J=1.7\text{ Hz}$), 4.09 (br, 2H), 2.74 (br, 2H), 2.39 (dd, 2H, $J=6.8, 1.7\text{ Hz}$), 1.98–2.13 (m, 1H), 1.68 (br, 2H), 1.10–1.27 (m, 2H)。

【0132】

参考例29

tert-ブチル 4-(2-アミノ-1, 3-チアゾール-5-イル) ピペリジン-1-カルボキシラートの合成

参考例14および15の方法に準じて表題化合物を合成した。即ち、参考例14の方法に準じて、tert-ブチル 4-(2-オキソエチル) ピペリジン-1-カルボキシレートと5, 5-ジプロモバルビツール酸との反応を行ない、続いて参考例15の方法に準じて、得られた α -ブロムアルデヒド体とチオウレアとの反応を行ない、表題化合物を合成した。; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 6.75 (s, 1H), 5.05 (br, 2H), 4.14 (br, 2H), 2.7

2-2.88 (m, 3H), 1.90 (br, 2H), 1.40-1.60 (m, 2H).

【0133】

参考例30

tert-ブチル 4- {2- [(トリフルオロアセチル) アミノ] -1, 3-チアゾール-5-イル} ピペリジン-1-カルボキシラートの合成

参考例1の方法に準じて、tert-ブチル 4- (2-アミノ-1, 3-チアゾール-5-イル) ピペリジン-1-カルボキシレートとトリフルオロ酢酸無水物との反応を行ない、表題化合物を合成した。; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) 7.05 (s, 1H), 4.23 (br, 2H), 2.71-3.00 (m, 3H), 2.00 (br, 2H), 1.54-1.71 (m, 2H). LC/MS (M+1, 保持時間): 380.1, 3.67分

【0134】

参考例31

tert-ブチル 4- { (2Z) -3- (1-ナフチルメチル) -2- [(トリフルオロアセチル) イミノ] -2, 3-ジヒドロ-1, 3-チアゾール-5-イル} ピペリジン-1-カルボキシラートの合成

参考例2の方法に準じて、tert-ブチル 4- {2- [(トリフルオロアセチル) アミノ] -1, 3-チアゾール-5-イル} ピペリジン-1-カルボキシレートと1- (クロロメチル) -ナフタレンとの反応を行ない、表題化合物を合成した。; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl₃) 8.05-8.12 (m, 1H), 7.80-7.95 (m, 2H), 7.40-7.60 (m, 4H), 6.61 (s, 1H), 5.81 (s, 2H), 4.13 (br, 2H), 2.69 (br, 3H), 1.80 (br, 2H), 1.36-1.52 (m, 2H). LC/MS (M+1, 保持時間): 520.2, 5.43分

【0135】

参考例32

tert-ブチル 4- [2-イミノ-3- (1-ナフチルメチル) -2, 3-ジヒドロ-1, 3-チアゾール-5-イル] ピペリジン-1-カルボキシレート

の合成

参考例3の方法に準じて、tert-ブチル 4-[(2Z)-3-(1-ナフチルメチル)-2-[(トリフルオロアセチル)イミノ]-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-5-イル]ピペリジン-1-カルボキシラートの加水分解反応を行ない、表題化合物を合成した。; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 8.03 (d, 1H, $J=7.3\text{ Hz}$), 7.83-7.90 (m, 2H), 7.31-7.60 (m, 4H), 5.90 (s, 1H), 5.31 (s, 2H), 4.08 (br, 2H), 2.66 (br, 2H), 2.39 (br, 1H), 1.68 (br, 2H), 1.20-1.46 (m, 2H). LC/MS ($M+1$, 保持時間): 424.1, 3.03分

【0136】

実施例10

(a) tert-ブチル 4-[(2Z)-2-(2-(メトキシカルボニル)フェニル)スルホニル]イミノ-3-(1-ナフチルメチル)-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-5-イル]ピペリジン-1-カルボキシラートの合成

実施例1(a)の方法に準じて、tert-ブチル 4-[2-イミノ-3-(1-ナフチルメチル)-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-5-イル]ピペリジン-1-カルボキシラートと2-(クロロスルホニル)安息香酸メチルとの反応を行ない、表題化合物を合成した。; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 8.14 (d, 1H, $J=7.0\text{ Hz}$), 7.88 (d, 2H, $J=8.4\text{ Hz}$), 7.26-7.61 (m, 8H), 6.27 (s, 1H), 5.51 (s, 2H), 4.08 (br, 2H), 3.89 (s, 3H), 2.49-2.80 (m, 3H), 1.70-1.76 (m, 2H), 1.30-1.48 (m, 2H). LC/MS ($M+1$, 保持時間): 622.4, 4.19分

【0137】

(b) 2-(2-[(2Z)-5-[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]-3-(1-ナフチルメチル)-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン]アミノ]スルホニル)安息香酸の合成

実施例1 (b)の方法に準じて、tert-ブチル 4-[(2Z)-2-(
{[2-(メトキシカルボニル)フェニル]スルホニル}イミノ)-3-(1-
ナフチルメチル)-2,3-ジヒドロ-1,3-チアゾール-5-イル]ピペリ
ジンを1-カルボキシラートの加水分解反応を行ない、表題化合物を合成した。
; $^1\text{H-NMR}$ (CDCl_3) 8.16-8.21 (m, 1H), 7.80-8.00 (m, 4H), 7.63-7.67 (m, 2H), 4.09 (br, 2H),
2.45-2.74 (m, 3H), 1.60-1.75 (m, 2H), 1.20-1.41 (m, 2H). LC/MS ($M+1$, 保持時間): 608.1,
3.87分

【0138】

(c) 2-({[(2Z)-3-(1-ナフチルメチル)-5-ピペリジン-4-
イル-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン] アミノ } スルホニル) 安息香酸 塩酸塩の合成

2-({[(2Z)-5-[1-(tert-ブトキシカルボニル)ピペリジン-4-イル]-3-(1-ナフチルメチル)-1,3-チアゾール-2(3H)-イリデン] アミノ } スルホニル) 安息香酸 (28.0mg, 0.0461mmol) の酢酸 (3ml) 溶液に4M塩酸/1,4-ジオキサン (0.50ml) を加え、室温にて終夜攪拌した。反応後、溶媒を減圧留去することにより、表題化合物 (28.8mg, 定量的) を得た。; LC/MS ($M+1$, 保持時間): 508.1, 2.87分

【0139】

参考例33

tert-ブチル (2-アミノ-4,5,6,7-テトラヒドロ-1,3-ベンゾチアゾール-6-イル) カルバメートの合成

文献既知 (J. Med. Chem., 30, 494. (1987)) の4,5,6,7-テトラヒドロ-1,3-ベンゾチアゾール-2,6-ジアミン (203mg, 1.20mmol) のN,N-ジメチルホルムアミド (5ml) 溶液に、室温にて炭酸ジ-tert-ブチル (262mg, 1.20mmol) のテトラヒドロフラン溶液 (5ml) を滴下し、50℃にて1時間攪拌した。反応後、

飽和食塩水を加え、酢酸エチルにて抽出した。この有機層を飽和炭酸水素ナトリウム水溶液、水、飽和食塩水の順で洗浄し、無水硫酸ナトリウムにて乾燥した。溶媒を減圧留去して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（クロロホルム／メタノール＝20／1で溶出）で精製することにより、表題化合物（9.67 g, 定量的）を得た。; LC/MS (M+1, 保持時間): 270.3, 2.96分

【0140】

参考例 34

tert-ブチル {2-[(トリフルオロアセチル)アミノ]-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1, 3-ベンゾチアゾール-6-イル} カルバメートの合成

参考例1の方法に準じて、tert-ブチル (2-アミノ-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1, 3-ベンゾチアゾール-6-イル) カルバメートとトリフルオロ酢酸無水物との反応を行ない、表題化合物を合成した。; LC/MS (M+1, 保持時間): 366.1, 3.53分

【0141】

参考例 35

tert-ブチル {(2Z)-3-(1-ナフチルメチル)-2-[(トリフルオロアセチル)イミノ]-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1, 3-ベンゾチアゾール-6-イル} カルバメートの合成

参考例2の方法に準じて、tert-ブチル {2-[(トリフルオロアセチル)アミノ]-4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1, 3-ベンゾチアゾール-6-イル} カルバメートと1-(クロロメチル)-ナフタレンとの反応を行ない、表題化合物を合成した。; LC/MS (M+1, 保持時間): 506.2, 4.27分

【0142】

参考例 36

tert-ブチル {[2-イミノ-3-(1-ナフチルメチル)-2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1, 3-ベンゾチアゾール-6-イル] カルバメートの合成

参考例3の方法に準じて、tert-ブチル { (2Z) - 3 - (1-ナフチルメチル) - 2 - [(トリフルオロアセチル) イミノ] - 2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1, 3-ベンゾチアゾール-6-イル} カルバメートの加水分解反応を行ない、表題化合物を合成した。; LC/MS (M+1, 保持時間): 410.1, 3.65分

【0143】

実施例11

(a) メチル 2 - ({ [(2Z) - 6 - [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] - 3 - (1-ナフチルメチル) - 4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1, 3-ベンゾチアゾール-2 (3H) -イリデン] アミノ } スルホニル) ベンゾアートの合成

実施例1(a)の方法に準じて、tert-ブチル { [2-イミノ-3 - (1-ナフチルメチル) - 2, 3, 4, 5, 6, 7-ヘキサヒドロ-1, 3-ベンゾチアゾール-6-イル] カルバメートと2 - (クロロスルホニル) 安息香酸メチルとの反応を行ない、表題化合物を合成した。; LC/MS (M+1, 保持時間): 608.2, 4.84分

【0144】

(b) 2 - ({ [(2Z) - 6 - [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] - 3 - (1-ナフチルメチル) - 4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1, 3-ベンゾチアゾール-2 (3H) -イリデン] アミノ } スルホニル) 安息香酸の合成

実施例1(b)の方法に準じて、メチル 2 - ({ [(2Z) - 6 - [(tert-ブトキシカルボニル) アミノ] - 3 - (1-ナフチルメチル) - 4, 5, 6, 7-テトラヒドロ-1, 3-ベンゾチアゾール-2 (3H) -イリデン] アミノ } スルホニル) ベンゾアートの加水分解反応を行ない、表題化合物を合成した。; ¹H-NMR (DMSO-d₆) 13.23 (brs, 1H), 8.09 (br, 1H), 7.98 (br, 1H), 7.87 (d, 1H, J=7.9 Hz), 7.75 (d, 1H, J=7.9 Hz), 7.37-7.62 (m, 6H), 7.05 (br, 1H), 6.73 (br, 1H), 5.65 (s, 2H), 3.65 (br, 1H), 2.77 (br, 1H), 2.34 (br, 3H), 1.75 (

b r, 1 H), 1.58 (b r, 1 H). LC/MS (M+1, 保持時間): 594.2, 4.59分

【0145】

参考例 37

(a) tert-ブチル 2-[(1, 3-チアゾール-2-イルアミノ) カルボニル] ベンゾアートの合成

実施例 2 (a) の方法に準じて、2-アミノチアゾールと 2-(tert-ブトキシカルボニル) 安息香酸との縮合反応を行ない、表題化合物を合成した。; LC/MS (M+1, 保持時間): 305.4, 3.76分

【0146】

実施例 12

tert-ブチル 2-({[(2Z) -3-(1-ナフチルメチル) -1, 3-チアゾール-2 (3H) -イリデン] アミノ } カルボニル) ベンゾアートの合成

参考例 2 の方法に準じて、tert-ブチル 2-[(1, 3-チアゾール-2-イルアミノ) カルボニル] ベンゾアートと 1-(クロロメチル) -ナフタレンとの反応を行ない、表題化合物を合成した。; LC/MS (M+1, 保持時間): 445.4, 4.73分

【0147】

実施例 13

2-({[(2Z) -3-(1-ナフチルメチル) -1, 3-チアゾール-2 (3H) -イリデン] アミノ } カルボニル) 安息香酸の合成

実施例 2 (b) の方法に準じて、tert-ブチル 2-({[(2Z) -3-(1-ナフチルメチル) -1, 3-チアゾール-2 (3H) -イリデン] アミノ } カルボニル) ベンゾアートの tert-ブチル基を除去し、表題化合物を合成した。; ¹H-NMR (DMSO-d₆) 8.15-8.25 (m, 1H), 7.80-8.02 (m, 3H), 7.45-7.60 (m, 5H), 7.40-7.43 (m, 1H), 7.30 (d, 1H, J=7.2 Hz), 7.07-7.10 (m, 1H), 5.94 (s, 2H). LC/MS (M+1, 保持時間

) : 389.4, 4.00分

【0148】

【発明の効果】

試験例

キマーゼ阻害作用 (イン・ビトロ試験)

〔試験方法〕

ヒト皮膚由来キマーゼ (Elastin Products Co.) 50ng, 蛍光合成基質 0.1mM スクシニル-アラニル-プロリル-フェニルアラニン-メチルクマリルアミド (ペプチド研究所) およびジメチルスルホキシド (DMSO) に溶解した被験物質を緩衝液 A (50mM トリス-塩酸 (pH=8.0), 2M NaCl) 100 μ l に添加し、37℃で2時間インキュベートした。その後蛍光プレートリーダー (フルオロスキャン (大日本製薬)) を用いて、励起 355nm, 測定 460nm で蛍光強度を測定した。被験物質非添加時の蛍光強度を 100% とし、回帰直線から算出した蛍光強度が 50% となる濃度を IC₅₀ 値とした。

〔試験結果〕

実施例番号 1 の化合物のキマーゼ阻害作用 IC₅₀ は、2.1 nM であった。

【0149】

本発明化合物はキマーゼ阻害作用を有し、本作用に基づき、病態が改善されると考えられる疾患、例えば、アンジオテンシン II、エンドセリンなどが介在する高血圧症、心不全、虚血性末梢循環障害、心筋虚血、静脈機能不全、心筋梗塞後の心不全進行、糖尿病性腎症、腎炎、動脈硬化症、高アルドステロン症、強皮症、糸球体硬化症、腎不全、中枢神経系疾患、アルツハイマー病、記憶欠乏症、うつ病、健忘症および老人性痴呆を含めた知覚機能障害、不安および緊張症状、不快精神状態、緑内障、高眼圧症、PTCA 後再狭窄、喘息、鼻炎、アトピー性皮膚炎等のアレルギー性疾患などの治療薬として有用である。

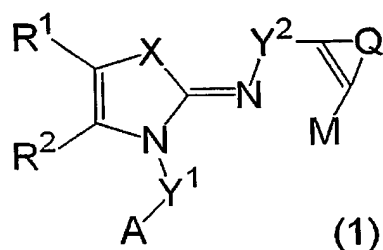
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 キマーゼ阻害活性を有し、高血圧症、心不全等の治療薬として有用な化合物を提供する。

【解決手段】 式(1)：

【化1】



[式中、Xは硫黄原子または酸素原子を表し、R¹およびR²は式：-Y³-Zで表される基等を、Y³は単結合、または置換もしくは無置換のアルキレン基を、Y¹およびY²は置換もしくは無置換のアルキレン基を、Zは水素原子、または飽和もしくは不飽和の単環式複素環基等を、Mはカルボキシル基等を、Qは、
o-フェニレン等を、Aは飽和もしくは不飽和の単環式炭化水素環基等を表す]で表される化合物もしくはそのプロドラッグまたはそれらの医薬として許容される塩。

【選択図】 なし。

認定・付加情報

特許出願の番号	特願2003-184321
受付番号	50301075387
書類名	特許願
担当官	第五担当上席 0094
作成日	平成15年 6月30日

<認定情報・付加情報>

【提出日】 平成15年 6月27日

特願 2 0 0 3 - 1 8 4 3 2 1

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号 [0 0 0 1 8 3 3 7 0]

1. 変更年月日 1 9 9 0 年 8 月 9 日

[変更理由] 新規登録

住 所 大阪府大阪市中央区道修町 2 丁目 2 番 8 号

氏 名 住友製薬株式会社

**This Page is Inserted by IFW Indexing and Scanning
Operations and is not part of the Official Record**

BEST AVAILABLE IMAGES

Defective images within this document are accurate representations of the original documents submitted by the applicant.

Defects in the images include but are not limited to the items checked:

- ☒ **BLACK BORDERS**
- ☐ **IMAGE CUT OFF AT TOP, BOTTOM OR SIDES**
- ☐ **FADED TEXT OR DRAWING**
- ☐ **BLURRED OR ILLEGIBLE TEXT OR DRAWING**
- ☐ **SKEWED/SLANTED IMAGES**
- ☐ **COLOR OR BLACK AND WHITE PHOTOGRAPHS**
- ☐ **GRAY SCALE DOCUMENTS**
- ☐ **LINES OR MARKS ON ORIGINAL DOCUMENT**
- ☐ **REFERENCE(S) OR EXHIBIT(S) SUBMITTED ARE POOR QUALITY**
- ☐ **OTHER:** _____

IMAGES ARE BEST AVAILABLE COPY.

As rescanning these documents will not correct the image problems checked, please do not report these problems to the IFW Image Problem Mailbox.